

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **LLORENTE RUIZ, BEATRIZ**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*6123P

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325**  
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 25/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de RAÚL DE PABLO SÁNCHEZ.

Sobre el siguiente tema: *SECUELAS A LARGO PLAZO EN PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, SOBRESALIENTE aprobado, notable y sobresaliente): \_\_\_\_\_

Alcalá de Henares, 25 de VII de 17

EL PRESIDENTE

Fdo.: \_\_\_\_\_

EL SECRETARIO

Fdo.: \_\_\_\_\_

EL VOCAL

Fdo.: \_\_\_\_\_

Con fecha 14 de septiembre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

\_\_\_\_\_

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 14 de septiembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por LLORENTE RUIZ, BEATRIZ, el día 25 de julio de 2017, titulada *SECUELAS A LARGO PLAZO EN PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 21 de septiembre de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por  
VELASCO PEREZ JUAN  
RAMON - DNI 03087239H  
Fecha: 2017.09.22 11:20:54  
+02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: LLORENTE RUIZ, BEATRIZ

Secretario del Tribunal: FEDERICO GORDO VIDAL.

Director de Tesis: RAÚL DE PABLO SÁNCHEZ



**SECUELAS A LARGO PLAZO EN  
PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN  
SÍNDROME DE DISTRÉS  
RESPIRATORIO AGUDO**

**TESIS DOCTORAL**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**

**Beatriz Llorente Ruiz**

**Licenciada en Medicina y Cirugía**

**Alcalá de Henares, 2017**





**SECUELAS A LARGO PLAZO EN  
PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN  
SÍNDROME DE DISTRÉS  
RESPIRATORIO AGUDO**

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**

Memoria presentada por Doña Beatriz Llorente Ruiz, para optar  
al grado de Doctor en Medicina

Director: Dr. D. RAÚL DE PABLO SÁNCHEZ







Universidad  
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y  
ESPECIALIDADES MÉDICAS

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Campus Científico Tecnológico

Ctra. Madrid-Barcelona, km.33,600

28805 Alcalá de Henares (Madrid)

Teléfono: 918854533 - 4707 - 4790

e.mail: [dpto.medesp@uah.es](mailto:dpto.medesp@uah.es)

**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del  
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

**INFORMA QUE:**

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D<sup>a</sup>. **Beatriz Llorente Ruiz** titulado "**Secuelas a largo plazo en pacientes supervivientes a un síndrome de distrés respiratorio agudo**", realizado bajo la dirección del Dr. D. Raúl de Pablo Sánchez y, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente, en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.





*D. Raúl de Pablo Sánchez, Profesor Asociado en Ciencias de La Salud del  
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Facultad de  
Medicina y Ciencias de La Salud de la Universidad de Alcalá.*

**INFORMA QUE:**

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D<sup>a</sup>.  
Beatriz Llorente Ruiz, bajo mi dirección, titulado: “ **SECUELAS A LARGO  
PLAZO EN PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN SÍNDROME DE  
DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO**”, reúne los requisitos científicos,  
metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido  
como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma  
la presente en Madrid a veinte de abril de dos mil diecisiete.

  
Raúl de Pablo Sánchez



## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	11
SIGLAS Y ABREVIATURAS. ....	13
ÍNDICE DE TABLAS.....	17
ÍNDICE DE FIGURAS. ....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Definición del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. ....	25
1.1.1. Escala de lesión pulmonar.....	27
1.1.2. Conferencia de consenso Americano-Europea. ....	28
1.1.3. Definición Delphi.....	29
1.1.4. Validación de las definiciones.....	30
1.1.5. Definición de Berlín.....	31
1.2. Etiología.....	37
1.3. Epidemiología.....	41
1.4. Histología.....	43
1.5. Patogenia.....	46
1.5.1. El papel de los neutrófilos.....	48
1.5.2. Mediadores solubles.....	49
1.5.3. Lesión oxidativa. ....	50
1.5.4. Coagulación y plaquetas. ....	51
1.5.5. Lesión inducida por el respirador.....	52
1.5.6. Fase de reparación.....	56
1.6. Fisiopatogenia.....	58
1.6.1. El <i>baby lung</i> . ....	60

1.7. Diagnóstico.....	61
1.7.1. Valoración inicial: factores de riesgo.....	62
1.7.2. Pruebas de imagen en el SDRA.....	63
1.7.2.1. Tomografía axial computerizada.....	63
1.7.2.2. Tomografía por emisión de positrones.....	64
1.7.2.3. Ecografía.....	65
1.7.2.4. Tomografía de impedancia eléctrica.....	67
1.7.3. Biomarcadores.....	67
1.7.4. Biopsia pulmonar.....	69
1.7.5. Valoración de la evolución del SDRA.....	70
1.8. Tratamiento.....	70
1.8.1. Medidas generales.....	72
1.8.1.1. Prevención y control de las infecciones.....	72
1.8.1.2. Sedación.....	73
1.8.1.3. Soporte nutricional.....	74
1.8.1.4. Control de la glucemia.....	76
1.8.1.5. Manejo hemodinámico y de fluidos.....	76
1.8.2. Ventilación mecánica protectora.....	82
1.8.3. Presión positiva al final de la espiración: PEEP.....	86
1.8.4. Terapias coadyuvantes.....	89
1.8.4.1. Reclutamiento alveolar: pulmón abierto.....	90
1.8.4.2. Posición de decúbito prono.....	94
1.8.4.3. Tratamiento farmacológico.....	98
1.8.4.3.1. Relajantes musculares.....	98
1.8.4.3.2. Corticoterapia.....	99
1.8.4.3.3. Otros fármacos.....	101

1.8.4.4. Técnicas ventilatorias. ....	104
1.8.4.4.1. Ventilación controlada por presión. ....	104
1.8.4.4.2. Relación inspiración-espiración invertida. ....	105
1.8.4.4.3. Ventilación con liberación de presión en la vía aérea (APRV). ...	105
1.8.4.4.4. Ventilación con alta frecuencia oscilatoria (HFOV). ....	106
1.8.4.5. Sistemas extracorpóreos. ....	107
1.9. Pronóstico. ....	112
1.9.1. Mortalidad. ....	112
1.9.2. Factores pronósticos de mortalidad. ....	114
1.9.3. Morbilidad. ....	117
2. OBJETIVOS. ....	125
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS. ....	131
3.1. Diseño del estudio. ....	131
3.2. Serie estudiada. ....	131
3.3. Material y métodos. ....	135
3.3.1. Fase 1: Estudio retrospectivo. ....	135
3.3.2. Fase 2: Estudio observacional prospectivo. ....	138
3.3.2.1. Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud. ....	139
3.3.2.2. Valoración de la capacidad de esfuerzo. ....	142
3.3.2.3. Valoración de la función pulmonar. ....	143
3.3.2.4. Valoración radiológica. ....	149
3.4. Estudio estadístico. ....	151
3.4.1. Descripción de variables. ....	151
3.4.2. Análisis de variables. ....	152
3.5. Búsqueda bibliográfica. ....	154

3.6. Aspectos éticos y legales. ....	154
ANEXO I. Cuestionario respiratorio de Saint George.....	155
ANEXO II. Consentimiento Informado.....	163
4. RESULTADOS.....	169
4.1. Características demográficas de los pacientes y del ingreso en UCI.....	171
4.1.1. Características demográficas.....	171
4.1.2. Características del ingreso en UCI. ....	172
4.1.3. Etiología del SDRA.....	175
4.2. Resultados a largo plazo de los pacientes supervivientes a un SDRA. ....	178
4.2.1. Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud.....	178
4.2.1.1. Cuestionario respiratorio de <i>Saint George</i> . ....	178
4.2.1.2. Escala de disnea mMRC.....	179
4.2.2. Resultados de la capacidad de ejercicio. ....	180
4.2.3. Resultados de la función pulmonar. ....	181
4.2.4. Resultados de las secuelas morfológicas.....	184
4.2.5. Relación entre las características del SDRA y la presencia de secuelas a largo plazo. ....	188
4.2.5.1. Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud.....	188
4.2.5.2. Análisis según la etiología del SDRA. ....	190
4.2.5.3. Análisis según la gravedad del ingreso en UCI. ....	192
4.2.5.4. Análisis según los parámetros ventilatorios. ....	194
4.2.5.5. Análisis según la evolución durante el ingreso en UCI.....	197
4.2.5.6. Correlación entre las secuelas a largo plazo y las características del episodio agudo. ....	200
4.2.6. Relación entre las secuelas a largo plazo. ....	207
5. DISCUSIÓN.....	213



5.1. Análisis del protocolo. ....	214
5.2. Análisis de los pacientes incluidos en el estudio. ....	220
5.3. Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud. ....	227
5.4. Análisis de la capacidad de ejercicio. ....	235
5.5. Análisis de la función respiratoria. ....	238
5.6. Análisis de las secuelas morfológicas. ....	242
5.7. Análisis de la correlación entre las secuelas a largo plazo y las características del episodio agudo. ....	244
5.7.1. Análisis según la etiología del SDRA. ....	244
5.7.2. Análisis según las características del ingreso en UCI. ....	248
5.8. Análisis de la relación existente entre las secuelas a largo plazo. ....	252
5.9. Limitaciones del estudio. ....	256
6. CONCLUSIONES. ....	261
7. BIBLIOGRAFÍA. ....	265



**AGRADECIMIENTOS.**

Cuando te enfrentes al primer folio en blanco para empezar a escribir la tesis doctoral no crees que este momento vaya a llegar. Ver el proyecto escrito y concluído es una mezcla de sentimientos difícilmente explicable, en el que predomina el orgullo y la sensación de estar a punto de culminar otra etapa más en la vida. El doctorado es una aventura en la que la mayoría nos embarcamos sin ser muy conscientes de la magnitud que supone hasta que estamos inmersos en ello. Algo que empezó con mucha ilusión hace ya algún que otro año, por fin ve la luz. Y como siempre, detrás de un gran esfuerzo y trabajo hay muchas personas que lo han hecho posible.

En primer lugar quisiera dar las gracias a María Vázquez Mezquita. Sin ella nada de esto hubiese sido posible. Gracias por confiar en mí y haberme dado la posibilidad de realizar este estudio. A parte de ayudarme y enseñarme a crecer a nivel profesional, me ha dado la posibilidad de trabajar a su lado, enriquecerme con ella y establecer una amistad invalorable que me enorgullece.

No quisiera dejar de agradecer a todos los pacientes participantes del estudio el tiempo que nos dedicaron. Especialmente gratificantes y enriquecedoras fueron los relatos de sus vivencias en la UCI, de ellas aprendí mucho.

Gracias a Raúl de Pablo, por ser mi director de tesis, por no permitirme abandonar a mitad de camino, por alentarme a finalizar y por ayudarme y acompañarme hasta el final.

Gracias al Servicio de Neumología por su ayuda prestada para la realización de las pruebas neumológicas. Especialmente a Belén y a Pilar por hacer las pruebas de función respiratoria, y a Esther Alonso y Olga Navarrete por ayudarme con la interpretación de los datos y enseñarme.

Gracias al Servicio de Radiología por su ayuda para realizar los TAC, especialmente a Concha Álvarez por la lectura e interpretación de los TAC y a Javier por realizarlos.

Gracias a mi Servicio, la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Príncipe de Asturias. Porque cada día me demuestran lo que es ser un gran compañero y un excelente profesional. Porque sin su apoyo y sin su ayuda, esto no hubiera sido posible. Con orgullo puedo decir que un poquito de cada uno de ellos forma parte de este trabajo: Santiago, Martín, Patricia, Cristina, Chelo, María, Esther, Madian y Rocío.

Gracias, especiales e infinitas a Jimena. Mucho de todo es gracias a ella, a su apoyo, a su templanza y a su confianza para seguir en los malos momentos.

Gracias a Antonio, por ser el motor diario en este camino que ha llegado en una etapa un tanto tortuosa. Gracias por creer en mí, por ayudarme a encontrar la fortaleza y la disciplina para sacarlo adelante, por ayudarme a no claudicar y levantarme cuando lo necesitaba.

Gracias a mi familia, a toda ella, por su confianza y apoyo incondicional. Especialmente a mis hermanos, María del Carmen y Bernardo, que han estado a mi lado en toda mi trayectoria académica, respetándome, alentándome y cerrando etapas a mi lado. Gracias a mis sobrinos, María y Diego, que me alegran la existencia y me llenan de alegría. Gracias a mi padre, Bernardo, porque evidentemente nada hubiese sido posible sin él. Por cuidarme, enseñarme y ayudarme, y por tantas otras cosas que no pueden expresarse con palabras. Y por último, lo más especial. Gracias a mi madre, Herminia, de una manera diferente y única. Por todo lo que nos dió y nos sigue dando, porque mucho de lo que somos es por ella. Porque es ella la culpable de mi profesión, por ella y su ilusión de tener una hija médico encontré la vocación de mi vida. Aunque me encantaría que fuese de otra manera, esto va por tí. Que allá donde estés se que lo disfrutarás y lo vivirás a nuestro lado.

**SIGLAS Y ABREVIATURAS.**

**AECC:** *American European Consensus Conference*. Conferencia de Consenso Americano-Europea.

**ALI:** *Acute Lung Injury*. Lesión pulmonar aguda.

**APACHE II:** *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* o escala de evaluación de enfermedad crónica y fisiológica aguda.

**ATS:** *American Thoracic Society* o Sociedad Torácica Americana.

**BAL:** *Bronchoalveolar lavage*. Lavado bronquio-alveolar.

**CFR:** Capacidad funcional residual.

**cmH<sub>2</sub>O:** Centímetros de agua.

**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de carbono.

**CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea.

**CPT:** Capacidad pulmonar total.

**Curva P-V:** Curva presión–volumen

**CVF:** Capacidad vital forzada.

**DAD:** Daño alveolar difuso.

**DeltaSOFA:** Incremento de puntuación en la escala de fallo orgánico secundario a sepsis.

**DS:** Desviación estándar de la media.

**DLCO:** Capacidad de difusión de monóxido de carbono.

**DMO:** Disfunción multiorgánica.

**ECCO<sub>2</sub>-R:** Oxigenador extracorpóreo de CO<sub>2</sub>.

**ECMO:** Oxigenador de membrana extracorpóreo.

**ERS:** *European Respiratory Society* o Sociedad Europea Respiratoria.

**FEV<sub>1</sub>:** *Forced expiratory volumen* o volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno.

**FRA:** Fracaso renal agudo.

**HFO:** *High frequency oscillation*. Ventilación de alta frecuencia por oscilación.

**HRQL:** *Health-related quality of life* o calidad de vida relacionada con la salud.

**IC:** Intervalo de confianza.

**IT:** Índice de *Tiffenau*.

**IPA:** Índice paquete por año.

**KCO:** Constante de difusión para el monóxido de carbono.

**LIS:** *Lung injury score*. Escala de lesión pulmonar.

**LODS:** *Logistic Organ Dysfunction Score*. Escala de disfunción orgánica logística.

**MAC:** Membrana alveolo-capilar

**mMRC:** Escala de disnea de la Medical Research Council.

**m:** Metros.

**ml:** Mililitros.

**mm:** Milímetros.

**mmHg:** Milímetros de mercurio.

**OR:** Odds ratio.

**PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>:** Relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno.

**PC:** Presión control asistida.

**PCA:** Presión crítica de apertura.

**PCC:** Presión crítica de cierre.

**PCP:** Presión de enclavamiento pulmonar.

**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración.

**PET:** Tomografía con emisión de positrones.

**Ppl:** Presión pleural.

**Pplat:** Presión *plateau* o meseta

**Ptp:** Presión transpulmonar.

**RIQ:** Rango intercuartílico (RIQ).

**rpm:** Respiraciones por minuto

**s:** Segundo

**SAPS II:** *Simplified Acute Physiology Score II*. Escala de fisiología aguda simplificada.

**SGRQ:** *Saint George's Respiratory Questionnaire* o cuestionario respiratorio de *Saint George*.

**SOFA:** *Sepsis-Related Organ Failure Assessment*. Escala de fallo orgánico secundario a sepsis.

**SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

**SEPAR:** Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica.

**SpO<sub>2</sub>:** Saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría.

**TAC:** Tomografía axial computerizada.

**TACAR:** TAC helicoidal de alta resolución.

**TRALI:** *Transfusión Related Acute Lung Injury*. SDRA secundario a transfusión de productos sanguíneos.

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

**VA:** Volumen alveolar.

**VC:** Volumen control asistido.

**VILI:** *Ventilator-induced lung injury*. Lesión inducida por el ventilador

**VR:** Volumen residual

**Vt:** Volumen tidal o corriente.

**6MWD:** *Six-minutes walk distance* o distancia recorrida durante 6 minutos.

**6MWT:** *Six-minute walk test* o test de la marcha de 6 minutos.

**>:** Mayor.

**<:** Menor.

**≤:** Menor o igual.

**≥:** Mayor o igual.

**%:** Porcentaje.





## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Índice de de lesión pulmonar o LIS ( <i>LungInjury Score</i> ) .....	27
Tabla 2. Definición clínica modificada de SDRA según método Delphi.....	30
Tabla 3. Factores de riesgo para SDRA. ....	40
Tabla 4. Volumen corriente en función del peso ideal. ....	132
Tabla 5. Sistema de puntuación APACHE II ( <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i> ).....	137
Tabla 6. Escala de fallo orgánico secundario a sepsis o SOFA ( <i>Sepsis-Related Organ Failure Assessment</i> ).....	138
Tabla 7. Escala de disnea mMCR.....	141
Tabla 8. Valores de referencia de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero . ...	148
Tabla 9. Caraterísticas demográficas de los pacientes. ....	171
Tabla 10. Características del ingreso en UCI. ....	174
Tabla 11. Características de los enfermos según el factor de riesgo de SDRA.....	177
Tabla 12. Puntuación obtenida por los pacientes en el Cuestionario Respiratorio de <i>Saint George</i> . ....	179
Tabla 13. Resultados de los pacientes en el test de la marcha de 6 minutos. ....	181
Tabla 14. Resultados de los pacientes en las pruebas de capacidad pulmonar. ....	183

Tabla 15. Patrones de enfermedad de las pruebas de función respiratoria en los pacientes estudiados. ....	184
Tabla 16. Resultados de las secuelas radiológicas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un episodio de SDRA. ....	185
Tabla 17. Puntuación SGRQ según las variables del ingreso en UCI. ....	189
Tabla 18. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según factor de riesgo para el desarrollo del SDRA. ....	191
Tabla 19. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la gravedad del ingreso en UCI. ....	193
Tabla 20. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según variables ventilatorias durante el ingreso en UCI. ....	195
Tabla 21. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la evolución durante el ingreso en UCI. ....	198
Tabla 22. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la terapia coadyuvante requerida durante el ingreso en UCI. ....	199
Tabla 23. Modelo multivariado de regresión lineal múltiple del test de la marcha. ....	205
Tabla 24. Identificación de predictores de secuelas radiológicas. ....	206
Tabla 25. Identificación de predictores de secuelas radiológicas. Regresión logística por pasos hacia delante (condicional): “Modelo final” ....	206
Tabla 26. Resultados clínico-funcionales según la presencia de secuelas morfológicas. ....	208

Tabla 27. Correlación de Pearson entre las secuelas a largo plazo de los supervivientes a un SDRA. ....	209
Tabla 28. Estudios clínicos sobre las secuelas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un SDRA.....	216



## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Cambio en la definición de SDRA.....	35
Figura 2. Opciones terapéuticas acorde con la severidad del SDRA. ....	36
Figura 3. Cronología del daño alveolar difuso. ....	44
Figura 4. Histología del daño alveolar difuso. ....	45
Figura 5. Alveolo en pulmón sano versus alveolo en pulmón con SDRA. ....	47
Figura 6. Fisiopatología del VILI.....	54
Figura 7. Curva presión-volumen en individuos sanos y en pacientes con SDRA. ....	59
Figura 8. Curva Presión-Volumen.....	91
Figura 9. Efecto de la PEEP: valoración por TAC.....	92
Figura 10. Valoración por TAC de la posición de decúbito prono.....	96
Figura 11. Circuito de oxigenación extracorpóreo de membrana veno-venoso.....	110
Figura 12. Volúmenes y capacidades pulmonares.....	144
Figura 13. Determinación de DLCO por la técnica de respiración única.....	146

Figura 14. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.....	170
Figura 15. Factores de riesgo para el desarrollo del SDRA de los pacientes.....	176
Figura 16. Puntuación de los pacientes en la escala de disnea mMRC.....	180
Figura 17. Patrones radiológicos de los pacientes del estudio. ....	186
Figura 18. Correlación entre la puntuación LIS al ingreso y la KCO. ....	201
Figura 19. Correlaciones de la prueba de la marcha de 6 minutos.....	202
Figura 20. Correlación entre SpO <sub>2</sub> y los días de Pplat > 30 cmH <sub>2</sub> O.....	204
Figura 21. Resultados del SGRQ: Comparativa con estudios previos. ....	232
Figura 22. Resultados de la escala de disnea mMRC: Comparativa con estudios previos. .....	235
Figura 23. Resultados del test de la marcha en pacientes supervivientes a un SDRA: Comparativa con estudios previos. ....	237
Figura 24. Resultado de las pruebas de función respiratoria en pacientes supervivientes a un SDRA: Comparativa con estudios previos. ....	241



# 1.- INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.

El Síndrome de Distrés respiratorio agudo (SDRA) es un cuadro caracterizado por la presencia hipoxemia de inicio agudo, secundaria a la formación de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar. Representa el estadio patológico final de diversas injurias pulmonares, directas e indirectas, que inevitablemente conducen al fallo respiratorio hipoxémico.

El SDRA está causado por diferentes etiologías que condicionan un daño a nivel, o bien del parénquima o de la vasculatura pulmonar, con diferencias en la fisiopatología pero con similitud en la clínica y en la biopatología. Esto permite agrupar a un grupo heterogéneo de pacientes críticos con diferentes etiologías pero con una respuesta similar a nivel pulmonar. Agrupándolos dentro de una misma entidad clínica, obtenemos un mayor beneficio frente a individualizar los diferentes factores de riesgo como entidades clínicas separadas <sup>(1; 2)</sup>, pudiendo así comparar datos y desarrollar diferentes tipos de estudios.

A pesar de los continuos esfuerzos para descubrir intervenciones efectivas <sup>(3; 4; 5; 6)</sup>, únicamente se tiene evidencia de que una estrategia ventilatoria protectora disminuye la mortalidad <sup>(7; 8; 9)</sup>. Por ello, el pilar de tratamiento continúa siendo esencialmente el soporte respiratorio.

La importancia del síndrome radica en que representa una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad del paciente crítico y supone un gran coste económico <sup>(10; 11)</sup>.

Esta condición, denominada hoy SDRA, se conoce desde la Segunda Guerra Mundial <sup>(12)</sup>. Sin embargo, no fue hasta 1967, tras la publicación de Ashbaugh *et al* <sup>(13)</sup>

cuando el interés por el SDRA comenzó. Los autores identificaron, de una cohorte de 272 pacientes que recibían soporte respiratorio, 12 enfermos que presentaban fracaso respiratorio agudo junto con taquipnea, disnea, cianosis refractaria a la oxigenoterapia, disminución de la distensibilidad o *compliance* pulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax. La mortalidad ascendía al 58%, con un incremento de la supervivencia en 5 de los pacientes que se manejaron con presión positiva al final de la espiración (PEEP). En el examen anatomopatológico se observó que los pulmones estaban aumentados de peso y presentaban atelectasias, edema intersticial y alveolar y membranas hialinas en los espacios alveolares, hallazgos que rememoraban el síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos.

Desde esta primera definición de SDRA hace 50 años, la definición óptima continúa siendo un tema controvertido.

A lo largo de los años, diferentes esquemas diagnósticos han sido propuestos, todos ellos basados en la combinación de parámetros clínicos, radiológicos y fisiopatológicos, debido a la dificultad que entraña medir a pie de cama los cambios en la permeabilidad capilar y alveolar. Los distintos factores de riesgo para desarrollar un SDRA están ampliamente reconocidos. Por ello la definición simplemente debería representar un indicador funcional de la severidad de la lesión pulmonar. De esta manera, se podría realizar una identificación precoz de los pacientes con SDRA, permitiendo la aplicación temprana de una estrategia ventilatoria protectora<sup>(8)</sup>.

Una definición universal permite unificar criterios, estandarizar los cuidados y tratamientos, valorar la eficacia de las acciones terapéuticas, comparar datos y desarrollar estudios etiológicos, fisiopatológicos y epidemiológicos, pudiendo así avanzar en el diagnóstico y tratamiento de este síndrome.

### 1.1.1. ESCALA DE LESIÓN PULMONAR.

En 1988 Murray *et al* <sup>(14)</sup> propusieron una definición del SDRA, teniendo en cuenta diferentes aspectos fisiopatológicos del síndrome. Definieron una escala de lesión pulmonar o *Lung Injury Score* (LIS), que incluye cuatro criterios para el desarrollo de SDRA, otorgando una puntuación a cada uno de ellos que va del 0 al 4 dependiendo de la severidad. Se puntúa la hipoxia, la *compliance* o distensibilidad pulmonar, la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax y el nivel de PEEP. La puntuación final se obtiene dividiendo la puntuación total entre el número de ítems utilizados. Una puntuación de 0 indica que no existe lesión pulmonar, una puntuación entre 1-2,5 indica la presencia de lesión pulmonar leve-moderada y, finalmente, una puntuación mayor de 2,5 indicaba de SDRA (Tabla 1).

**Tabla 1. Índice de de lesión pulmonar o LIS (*Lung Injury Score*)**

Radiografía de tórax.	Sin consolidaciones alveolares.	0
	Consolidación alveolar de 1 cuadrante.	1
	Consolidación alveolar de 2 cuadrantes.	2
	Consolidación alveolar de 3 cuadrantes.	3
	Consolidación alveolar de 4 cuadrantes.	4
Hipoxemia: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	< 300	0
	225-299	1
	175-224	2
	100-174	3
	<100	4
PEEP (enfermo en ventilación mecánica)	≤ 5 cmH <sub>2</sub> O	0
	6-8 cmH <sub>2</sub> O	1
	9-11 cmH <sub>2</sub> O	2
	12-14 cmH <sub>2</sub> O	3
	≥15 cmH <sub>2</sub> O	4
<i>Compliance</i> pulmonar	< 80 mL/ cmH <sub>2</sub> O	0
	60-79 mL/ cmH <sub>2</sub> O	1
	40-59 mL/ cmH <sub>2</sub> O	2
	20-39 mL/ cmH <sub>2</sub> O	3
	< 19 mL/ cmH <sub>2</sub> O	4
LIS = puntuación total dividido entre el número de ítems utilizados.		

La mayor ventaja que ofrece esta escala, es que tiene en consideración el nivel de PEEP y la distensibilidad pulmonar, un indicador sensible de lesión pulmonar. La

principal desventaja que ofrece es que no excluye la presencia de edema pulmonar cardiogénico.

### **1.1.2. CONFERENCIA DE CONSENSO AMERICANO-EUROPEA.**

En 1992 se celebra la Conferencia de Consenso Americano-Europea (*American European Consensus Conference* (AECC) sobre el SDRA, cuyas conclusiones se publican en 1994<sup>(15)</sup>. Se establecen una nueva definición, que engloba los siguientes criterios: 1) Inicio agudo del cuadro en presencia de uno o varios factores de riesgo para desarrollar el síndrome. 2) Presencia de hipoxemia, definida por una relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno menor de 200 milímetros de mercurio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ ), independientemente del nivel de PEEP aplicado. 3) Presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía antero-posterior de tórax. 4) Ausencia de evidencia clínica de hipertensión en la aurícula izquierda o presión de enclavamiento pulmonar (PCP) menor de 18 mmHg. Se define también el término de lesión pulmonar aguda (*Acute Lung Injury* o ALI), aplicado a los enfermos que cumplen estos criterios pero con un grado de hipoxemia menor, definida por una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 y 300 mmHg independientemente del nivel de PEEP aplicado. Así mismo, se decidió volver al término original de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (en lugar de *Adulto*) reconociendo así que esta entidad también puede desarrollarse en niños<sup>(13; 16)</sup>. La confusión se atribuye a un artículo publicado en 1971<sup>(17)</sup>, en el que *adulto* es utilizado como parte del término.

Esta definición ofreció grandes ventajas. Permitió formalizar y unificar los criterios para el diagnóstico de SDRA. Es fácil de aplicar en la práctica clínica, dotándonos de un lenguaje común a los investigadores y los clínicos. Aunque el punto de corte para diferenciar entre ALI y SDRA es arbitrario, puesto que ambas entidades son un continuo del mismo proceso fisiopatológico, el término de SDRA se reserva para las formas más graves de este espectro clínico siendo un factor predictivo de mortalidad,

puesto que los pacientes clasificados como SDRA acorde con la definición de la AECC presentan una tasa de mortalidad superior<sup>(11; 18; 19; 20)</sup>.

No obstante, también presenta ciertas limitaciones. El umbral fisiológico de la definición de la AECC no requiere estandarización en el soporte respiratorio, sin considerar ni el modo ventilatorio ni nivel de PEEP aplicado. El uso de PEEP puede mejorar la oxigenación lo suficiente como para cambiar la fisiología del pulmón, reconvirtiendo a un paciente que inicialmente cumple los criterios diagnósticos de SDRA en un paciente que no los cumple<sup>(2; 21; 22; 23; 24)</sup>. La interpretación de la radiografía de tórax presenta gran variabilidad interobservador. Dos estudios han estimado que la concordancia entre dos observadores al interpretar radiografías de tórax de pacientes en ventilación mecánica con infiltrados alveolares, varía entre el 50 y el 80%, dependiendo del grado de entrenamiento que tengan<sup>(25; 26)</sup>. Tras la publicación de estudios que muestran que el uso rutinario del catéter de Swan-Ganz puede asociarse con mayor número de complicaciones, la PCP no se mide de manera rutinaria<sup>(7; 27)</sup>. Además, una PCP elevada no siempre excluye el diagnóstico de SDRA<sup>(28)</sup> puesto que la presencia de una enfermedad intercurrente puede elevar dicha presión. Un ejemplo de esta tesis sería el caso de un paciente con shock séptico y SDRA secundario al que se le realiza expansión amplia con volumen generando un aumento de la PCP sin que por ello desaparezca el cuadro de SDRA. Debemos también considerar que, aún incluso cuando la PCP es inferior a 18 mmHg, no siempre se puede afirmar que el edema pulmonar sea secundario a una alteración en la permeabilidad capilar. La coexistencia de una presión oncótica baja (como por ejemplo ocurre en los pacientes con hipoalbuminemia) genera edema pulmonar en ausencia de cambios en la permeabilidad de la membrana capilar.

### **1.1.3. DEFINICIÓN DELPHI.**

En 2005 se crea el método Delphi<sup>(29)</sup> por un papel de expertos, dando lugar a una definición alternativa del síndrome. Esta nueva definición modificada incluye: restricciones en el nivel de PEEP para definir la hipoxia, criterios radiológicos,



alteraciones en la distensibilidad pulmonar y presencia de un factor predisponente (Tabla 2).

**Tabla 2. Definición clínica modificada de SDRA según método Delphi.**

Características		Definición
1	Hipoxemia.	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mmHg con PEEP > 10 cmH <sub>2</sub> O
2	Inicio agudo.	Inicio rápido < 72 horas.
3	Alteraciones radiológicas.	Afectación pulmonar bilateral que afecta > 2 cuadrantes en la radiografía simple de tórax.
4	Origen no cardiogénico.	Ausencia de evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva (o por criterios ecocardiográficos o mediciones de catéter arterial pulmonar).
5	<i>Compliance</i> pulmonar disminuida.	<i>Compliance</i> estática del sistema respiratorio < 50 ml/cmH <sub>2</sub> O (medida con el paciente sedado, Vt de 8 ml/kg de peso ideal, PEEP > 10 cmH <sub>2</sub> O).
6	Predisposición.	Presencia de factores asociados a SDRA <sup>Δ</sup> .
SDRA definido por la presencia de los criterios del 1 al 4 + 5 ó 6. <sup>Δ</sup> Neumonía, aspiración de contenido gástrico, embolismo graso, ahogamiento, lesión por inhalación, edema de reperfusión postransplante o embolectomía pulmonar, sepsis, gran quemado, transfusión de hemoderivados, by-pass cardiopulmonar, traumatismo con shock y politransfusión.		

#### 1.1.4. VALIDACIÓN DE LAS DEFINICIONES.

A principios del año 2000, se realizan dos grandes estudios para examinar la validez de las definiciones en uso, comparándose la correlación de la definición clínica con los hallazgos histológicos característicos del SDRA.

Estaban *et al* <sup>(30)</sup> analizaron, en 382 pacientes fallecidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la correlación existente entre el diagnóstico clínico de SDRA según los criterios de la AECC <sup>(15)</sup> con los hallazgos histológicos pulmonares encontrados en la autopsia clínica. En la población general, la sensibilidad era del 75% y la especificidad del 84%. Cuando consideraban únicamente los pacientes con factores de riesgo para SDRA, la sensibilidad se mantenía constante pero la especificidad disminuía al 75%. En el análisis de subgrupos, los pacientes con factor de riesgo extrapulmonar presentaron una sensibilidad significativamente mayor (85% frente a

61%) mientras que la especificidad fue mayor pero no de manera significativa (78% frente a 69%).

Ferguson *et al* <sup>(31)</sup> compararon los hallazgos encontrados en la autopsia de 183 pacientes que había sido ventilados de manera invasiva con las tres definiciones clínicas vigentes: índice de LIS  $> 2,5$  <sup>(14)</sup>, criterios de la AECC <sup>(15)</sup> y el método Delphi <sup>(29)</sup>. La sensibilidad fue superior para la definición de la AECC (83%) aunque no de manera significativa, seguida del LIS (74%) y por último de la definición Dephi con una sensibilidad del 69%. En cuanto a la especificidad, fue mayor para la definición Delphi (82%), seguida del índice LIS (77%) y de la definición de la AECC (51%).

Por lo tanto en estos estudios se demuestra que los criterios diagnósticos de la AECC ofrecen una fiabilidad aceptable para el diagnóstico de las alteraciones histopatológicas pulmonares que caracterizan el SDRA.

#### **1.1.5. DEFINICIÓN DE BERLÍN.**

Durante los últimos años, diferentes grupos han planteado dudas acerca de la validez de la definición de la AECC, recomendando una revisión de la misma y sugiriendo la necesidad de un cambio <sup>(32; 33)</sup>. Analizando las limitaciones de esta y con los datos de los estudios disponibles, sería necesario una nueva definición que estandarizarse: 1) El periodo de tiempo para considerar que el inicio del cuadro es agudo. 2) Los factores de riesgo, diferenciando entre directos o pulmonares e indirectos o extrapulmonares, ya que los datos de la mayoría de los estudios experimentales sugieren que estas dos entidades tienen diferentes mecanismos patogénicos. 3) Calcular la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con parámetros ventilatorios específicos y estandarizados. 4) Excluir el origen cardiogénico del cuadro de manera objetiva, dada la gran variabilidad interobservador de la que se tiene evidencia al interpretar la radiografía de tórax <sup>(26; 25)</sup>.

En 2011 se reúne en Berlín un comité de expertos con el objetivo principal de revisar la definición en uso de SDRA, tanto en la práctica clínica como en investigación clínica, y abordar las deficiencias percibidas en la definición de la AECC. Las conclusiones se publican finalmente en 2012 estableciéndose así una nueva definición: la definición de Berlín <sup>(34)</sup>.

Por conformidad del panel de expertos, el SDRA se sigue considerando un tipo de lesión pulmonar difusa aguda, asociada a un factor predisponente y caracterizada por un proceso inflamatorio que produce un incremento de la permeabilidad vascular y a una pérdida de tejido pulmonar aireado. Sus características clínicas típicas se siguen considerando que son la hipoxemia y los infiltrados radiológicos bilaterales, ya sea en la radiografía convencional de tórax o tomografía axial computerizada (TAC). Se establecen como hallazgos morfológicos típicos del síndrome en fase aguda el edema pulmonar, la inflamación, las membranas hialinas y la hemorragia alveolar.

Existen varios factores de riesgo etiológicos para el desarrollo del SDRA, que en la definición de la AECC <sup>(15)</sup> se clasificaron en directos e indirectos. Aunque algunos estudios clínicos y experimentales revelan discretas diferencias en las fases iniciales dependiendo de la etiología del cuadro, el SDRA primario y secundario, derivan en una misma lesión en los estadios finales. Por ello, el comité decidió no incluir el SDRA primario y el SDRA secundario como dos entidades diferentes en la definición de Berlín.

La definición de la AECC <sup>(15)</sup> establece que el inicio del cuadro ha de ser agudo, excluyendo así la hipoxemia secundaria a problemas pulmonares crónicos. Pero no se fija explícitamente el periodo de tiempo para definir el cuadro como tal. Los datos de estudios observacionales sugieren que la mayoría de los pacientes con SDRA se identifican en las primeras 72 horas tras el reconocimiento de la causa predisponente, siendo identificados prácticamente todos ellos en los 7 primeros días <sup>(35; 36)</sup>. Por lo tanto,

en la definición de Berlín se define como *inicio agudo* el episodio de SDRA que se desarrolla en la primera semana tras una injuria clínica conocida como factor de riesgo para su desarrollo, o como la aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes.

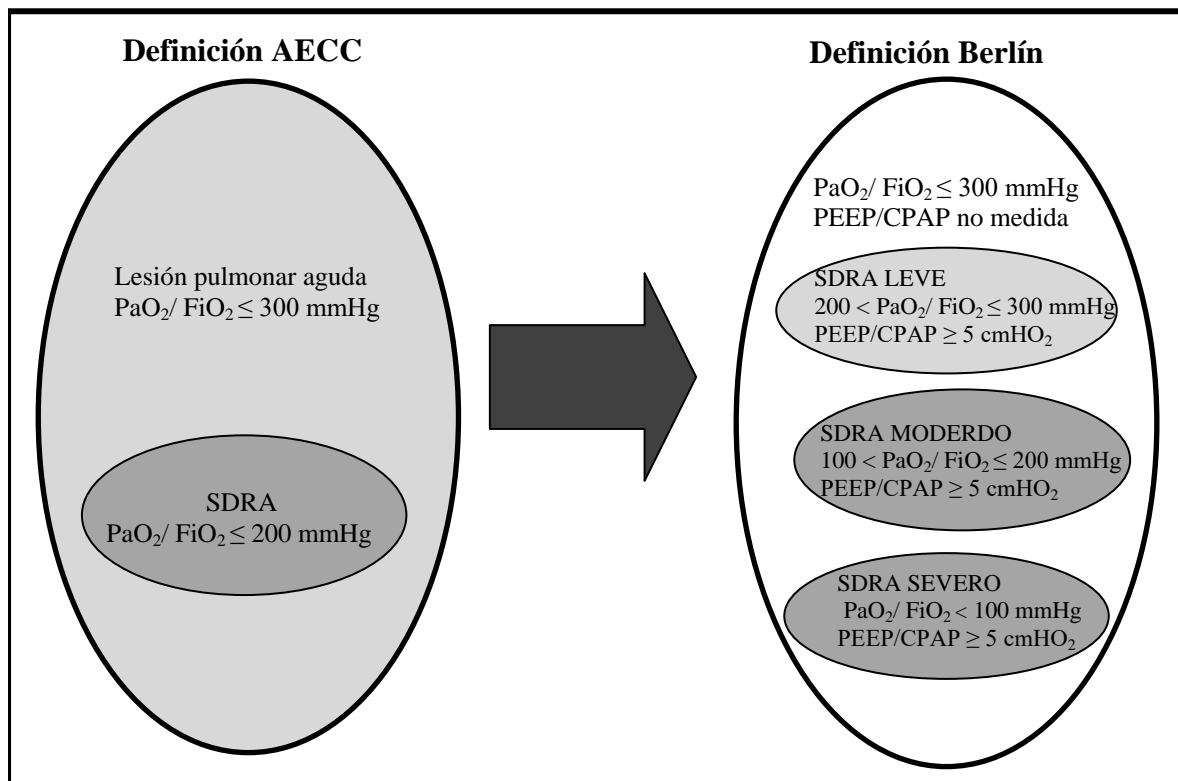
Uno de los criterios requeridos en la definición de la AECC<sup>(15)</sup> es la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales sugerentes de edema pulmonar en la radiografía frontal de tórax. Como se ha mencionado anteriormente, existe una baja reproducibilidad interobservador en la interpretación de la radiografía. Para ayudar a resolver este problema, en la definición de Berlín se establecen unos criterios radiológicos más explícitos, especificando que la radiografía de tórax debe mostrar opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar que no se expliquen totalmente por la presencia de derrame pleural, atelectasias lobares o pulmonares ni por la presencia de masas o nódulos. También se reconoce que las opacidades bilaterales observadas en el TAC puede servir de criterio diagnóstico cuando se disponga de ellas.

Se continúa aceptando que el edema hidrostático es uno de los diagnósticos diferenciales más común en los pacientes que presentan un SDRA. Sin embargo, con la caída en desuso a nivel mundial del catéter de Swan-Ganz<sup>(27)</sup> y el reconocimiento de que el edema hidrostático y el SDRA pueden coexistir, el criterio vigente de la PCP se cambia<sup>(7; 28)</sup>. Se decide que, en aquellos pacientes en los que el fallo respiratorio no sea completamente explicable por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen, se puede considerar que el paciente tiene un SDRA. Sin embargo, en los casos en los que no exista un factor predisponente para el desarrollo de SDRA, es necesaria una valoración objetiva de la función cardíaca (por ejemplo mediante ecocardiograma o mediante la medición del gasto cardíaco) que ayude a descartar que el cuadro sea secundario a edema cardiogénico por disfunción miocárdica.

En la anterior definición de la AECC <sup>(15)</sup>, se clasifica el SDRA por la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  independientemente del nivel de PEEP utilizado <sup>(21; 22; 23; 24)</sup>. Se sabe que la PEEP puede afectar a la especificidad y a la fiabilidad de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , por ello, para clasificar la severidad del SDRA en la nueva definición se introduce un nivel mínimo de PEEP de 5 cmHO<sub>2</sub> o CPAP en pacientes con ventilación mecánica no invasiva.

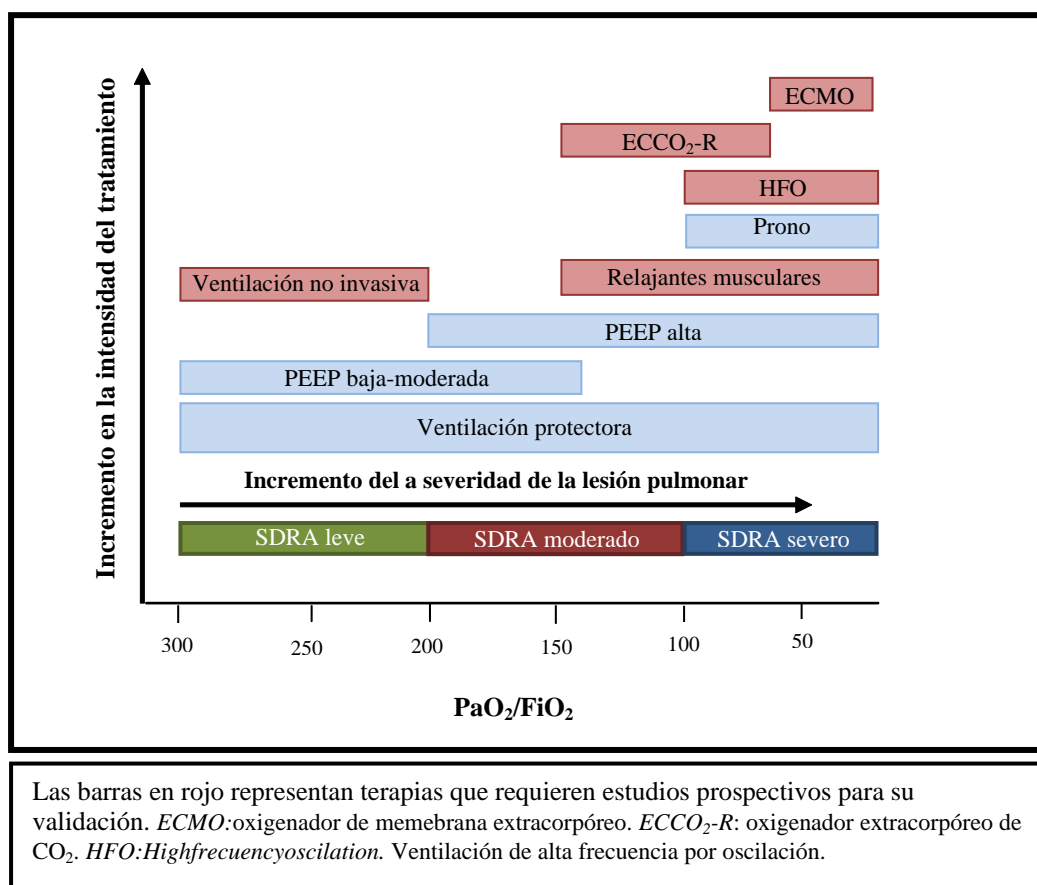
Se establecen tres categorías mutuamente excluyentes: SDRA leve, moderado y severo. El término ALI se retira de la definición, debido a la percepción de que muchos clínicos e investigadores concebían este término como una categoría de pacientes (aquellos con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  201-300) en lugar de entenderlo como un término paraguas, que engloba a todos los pacientes con lesión pulmonar aguda, algunos de los cuales además cumplían los criterios de SDRA (Figura1. Adaptada <sup>(37)</sup>).

Figura 1. Cambio en la definición de SDRA.



De esta manera, se puede clasificar a los pacientes según el pronóstico y optimizarla terapéutica acorde con la severidad del cuadro. En las formas más graves de SDRA, aquellos pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ , se podrían aplicar terapéuticas que en algunos estudios han demostrado ser de utilidad a pesar de que el panel de expertos considera que son necesarios estudios clínicos prospectivos para su validación (Figura 2. Adaptada <sup>(38)</sup>).

Figura 2. Opciones terapéuticas acorde con la severidad del SDRA.



Por lo tanto, según la nueva definición de Berlín, el SDRA queda definido por los siguientes criterios:

- Tiempo: Aparición del cuadro en la primera semana tras la presencia de un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA o aparición/empeoramiento de la sintomatología respiratoria existente.
- Radiología: Presencia de infiltrados bilaterales que no se expliquen por derrame pleural, atelectasia lobar/ pulmonar o nódulos pulmonares.
- Origen del edema: Fallo respiratorio que no se explique por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica. Necesidad de valoración objetiva para excluir el edema hidrostático si no existe factor de riesgo desencadenante.

- Oxigenación:
  - SDRA leve:  $200 < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg con  $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$  cmHO<sub>2</sub>.
  - SDRA moderado:  $100 < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg con  $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$  cmHO<sub>2</sub>.
  - SDRA severo:  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg con  $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$  cmHO<sub>2</sub>.

## 1.2. ETIOLOGÍA.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SDRA se comenzaron a describir hace décadas <sup>(39; 40)</sup>. En la Conferencia de Consenso <sup>(15)</sup> se clasifican en dos grandes grupos: aquellos que producen un daño directo en el parénquima pulmonar, dando lugar al SDRA primario o pulmonar, y aquellos que producen daño como consecuencia de la activación de la respuesta inflamatoria sistémica, originando el SDRA secundario o extrapulmonar.

Clásicamente, se ha considerado que estos dos subtipos de SDRA no difieren ni en el tipo de lesión ni en el pronóstico <sup>(15; 35)</sup>. No obstante, aunque ambos conducen a una misma lesión pulmonar final, estudios tanto clínicos como experimentales, sugieren que existen diferencias en la fisiopatología, la respuesta inflamatoria, los patrones radiológicos, la mecánica respiratoria y la respuesta al soporte respiratorio en las fases iniciales, según la injuria pulmonar sea directa o indirecta <sup>(41)</sup>.

Fisiopatológicamente, en el SDRA primario el daño se produce directamente sobre el epitelio alveolar. Esto desencadena la activación de los macrófagos alveolares y de la cascada inflamatoria, que conduce a la formación de edema alveolar, disminución de la capacidad de aclaramiento alveolar y pérdida de surfactante pulmonar. Como consecuencia de todo ello se activa la respuesta proinflamatoria que origina la fibrosis



del tejido. En el SDRA secundario, el daño se produce a nivel del endotelio de la vasculatura pulmonar por la liberación de mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo tras la activación de la respuesta inflamatoria sistémica desde un foco extrapulmonar. Esto produce un aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial, con secuestro de monocitos, macrófagos, plaquetas y otras células inflamatorias. La consecuencia de ello es: congestión de la microvasculatura y formación de edema intersticial con escasa ocupación del espacio intraalveolar<sup>(42; 43)</sup>.

En estudios experimentales se ha observado que, los pulmones animales a los que se les induce un SDRA primario, presentan extensas lesiones del epitelio alveolar con edematización y fragmentación de los neumocitos tipo 1 y 2, sobredistensión ductal, reclutamiento de neutrófilos en el espacio alveolar, proliferación de fibroblastos en las paredes alveolares, presencia de fibras de colágeno tipo III y membranas hialinas, estando intacto el endotelio capilar. Al analizar los pulmones animales a los que se les induce un SDRA secundario, se observa la existencia de edema intersticial con indemnidad de los neumocitos tipo 1 y 2 y menor número de neutrófilos apoptóticos<sup>(44; 45; 46)</sup>.

Los estudios morfológicos realizados con TAC comparando los patrones radiológicos de los dos subtipos de SDRA, muestran predominio de patrón radiológico simétrico en vidrio deslustrado con mayor consolidación en regiones dorsales en pacientes con SDRA secundario, frente a un patrón asimétrico y mixto (vidrio deslustrado y opacificación parenquimatosa) en los pacientes con SDRA primario<sup>(47; 48; 49; 50; 51)</sup>.

Se han observado también diferencias en la mecánica pulmonar. En el estudio realizado por Gattinoni *et al*<sup>(52)</sup> se observó que la elastancia pulmonar era significativamente mayor en los pacientes con un SDRA pulmonar mientras que la elastancia de la pared torácica y la presión intraabdominal era significativamente mayor

en los pacientes con SDRA secundario, existiendo una correlación estadísticamente significativa entre estos dos parámetros. Así mismo concluyen que, los pacientes que padecen un SDRA primario presentan, con un nivel de PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O, un reclutamiento estimado significativamente mayor. Albaiceta *et al* <sup>(53)</sup> demostraron que las curvas de presión-volumen difieren entre los pacientes con SDRA primario y SDRA secundario. Concluyen que, en el SDRA primario, la *compliance* pulmonar es menor y la *compliance* de la pared torácica es mayor que en el SDRA secundario, presentando estos últimos mayor volumen pulmonar a diferentes niveles de presión. Por lo tanto, la presión transpulmonar es superior en los pacientes con SDRA pulmonar. Ambos autores explican estas diferencias en la mecánica pulmonar por la prevalencia de mayor área de consolidación en el SDRA primario frente al predominio de edema y colapso alveolar en el SDRA secundario.

Estas diferencias encontradas en la mecánica pulmonar según el origen del daño pulmonar sea directo o indirecto, unido a que la respuesta a las acciones terapéuticas son diferentes en estadios iniciales del síndrome <sup>(54)</sup>, sugiere la necesidad de aplicar diferentes estrategias ventilatorias dependiendo de la etiología <sup>(55)</sup>.

No obstante, no se ha podido demostrar que existan diferencias en mortalidad ni en la estancia en UCI ni en la estancia hospitalaria entre los pacientes con SDRA primario y secundario <sup>(40; 56; 57; 58; 59)</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, en la nueva definición de Berlín, se considera que los rasgos comunes en ambos grupos etiológicos de SDRA son mayores a las diferencias que se han demostrado en las fases iniciales, por lo que no se reconoce que el SDRA primario y el SDRA secundario sean dos entidades distintas. La identificación del factor de riesgo que ha conducido al desarrollo del síndrome, independientemente de que sea directo o indirecto, principalmente es útil para el tratamiento de la enfermedad subyacente.

Se han descrito decenas de causas de SDRA, estando su número en continuo aumento a medida que se van descubriendo diferentes reacciones adversas a las nuevas terapias emergentes. En la Tabla 3 se recogen los factores de riesgo más frecuentemente implicados en el desarrollo de SDRA según la nueva definición de Berlín <sup>(34)</sup>.

**Tabla 3. Factores de riesgo para SDRA.**

- Neumonía infecciosa.
- Sepsis.
- Aspiración de contenido gástrico.
- Politraumatismo severo.
- Contusión pulmonar.
- Pancreatitis aguda.
- Inhalación de humo o gases tóxicos.
- Gran quemado.
- Shock no cardiogénico.
- Intoxicación por drogas de abuso.
- Politransfusión o lesión pulmonar asociada a la transfusión de productos sanguíneos (TRALI).
- Vasculitis pulmonar
- Hemorragia alveolar.
- Ahogamiento.

Las infecciones son la etiología más común de SDRA. Diferentes estudios revelan que la infección de origen pulmonar presenta mayor prevalencia que la de origen extrapulmonar <sup>(60; 61; 62)</sup>. En España, según se recoge en el estudio de cohortes realizado Roca *et al* <sup>(63)</sup> y posteriormente en el estudio ALIEN <sup>(64)</sup>, también es más frecuente el SDRA de origen pulmonar, siendo la etiología más frecuente la neumonía seguida de la sepsis.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia real del SDRA no está bien establecida, en parte debido a los desafíos prácticos que ha supuesto su diagnóstico. Tras establecerse unos criterios diagnósticos con la definición de la AECC <sup>(15)</sup> y posteriormente con la definición de Berlín <sup>(34)</sup>, se ha facilitado el reclutamiento de pacientes pudiéndose realizar estudios prospectivos con grandes cohortes.

En 1972, en la reunión de expertos de la “*National Heart, Lung and Blood Institute*” de Estados Unidos de América (EEUU), se estima una incidencia de 75 casos por 100.000 habitantes y año <sup>(65)</sup>, sin ningún estudio que lo respalde.

Posteriormente se comienzan a realizar los primeros estudios epidemiológicos, en los que se analiza una población geográfica específica. Las cifras de incidencia son muy variables en función de la definición de SDRA aplicada. Así, Villar *et al* <sup>(66)</sup> entre 1983 y 1985 realizan un estudio en las Islas Canarias (España). Describen una incidencia de 1,5 casos por 100.000 habitantes y año, definiendo el SDRA como  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 110 \text{ mmHg}$  con 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ; la incidencia del síndrome aumentaba a 3,5 casos por 100.000 habitantes y año si se definía como  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$  con 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Webster *et al* <sup>(67)</sup> en 1985 realizan un estudio en el Reino Unido estimando una incidencia de 4,5 casos por 100.000 habitantes y año; no se especifica los criterios diagnósticos utilizados para definir el SDRA. El estudio realizado por Thomasen *et al* <sup>(68)</sup> entre 1989 y 1990 en el estado de Utah (EEUU) reporta una incidencia estimada de 4,8-8,3 casos por 100.000 habitantes y año, utilizando como criterio diagnóstico una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ . Lewansowski *et al* <sup>(69)</sup> estudian la incidencia del SDRA en Berlín (Alemania) en 1991 utilizando como criterio diagnóstico la escala de lesión pulmonar descrita por Murray <sup>(14)</sup>. Encuentran una incidencia de 3 casos por 100.000 habitantes y año.

Tras la unificación de los criterios diagnósticos con la definición de la ACEE <sup>(15)</sup>, se realizaron diversos estudios con una incidencia estimada de entre 5-28 casos por 100.000 habitantes y año <sup>(61; 70; 71; 72)</sup>. En 2003 Goss *et al* <sup>(73)</sup> revisan los registros de 20 hospitales participantes en el estudio ARDS Network entre 1996-1999, encontrando una incidencia superior a las descritas previamente. Tras la extrapolación de los datos, se genera una incidencia estimada que variaba de 17,6 a 64 casos por 100.000 habitantes y año. Rubenfeld *et al* <sup>(11)</sup> realizan un estudio prospectivo en Washington (EEUU) entre 1999 y 2000 calculando, según los casos identificados, una incidencia de 58,7 casos por 100.000 habitantes y año. Li *et al* <sup>(74)</sup> realizan un estudio retrospectivo en la Clínica Mayo de Minesota (EEUU) entre 2001 y 2008 observando una caída en la incidencia de 81 a 38 casos por 100.000 habitantes y año durante el tiempo del estudio, debido a la disminución de los casos de SDRA adquirido en el hospital. En 2014 se lleva a cabo a nivel internacional el primer gran estudio multicéntrico, observacional y prospectivo por Bellani *et al*, utilizando los criterios diagnósticos de la definición de Berlín <sup>(34)</sup> el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>. Se recoge una prevalencia del SDRA leve del 30%, el SDRA moderado representa el 46,6% y el SDRA severo el 23.4%.

El SDRA representa una de las principales causas de ingreso en UCI y es una de las principales indicaciones de ventilación mecánica. Brun-Buisson *et al* <sup>(62)</sup> en el estudio ALIVE, realizado en 10 países europeos, estiman que supone un 7% de los ingresos en UCI y es el diagnóstico del 15% de los pacientes ventilados durante más de 24 horas. Esteban *et al* <sup>(76)</sup> en su estudio multicéntrico e internacional sobre la aplicación de ventilación mecánica en UCI, identifican que el SDRA supone el 12% de las indicaciones de ventilación mecánica. Los datos más recientes mantienen esta incidencia, representando el 10,4% de los ingresos y el 23,4% de los pacientes que requieren soporte respiratorio, en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>.

En España, entre 2008 y 2009, se lleva a cabo el estudio multicéntrico ALIEN <sup>(64)</sup>. Se estima que la incidencia del síndrome en nuestro país es de 7,2 casos por

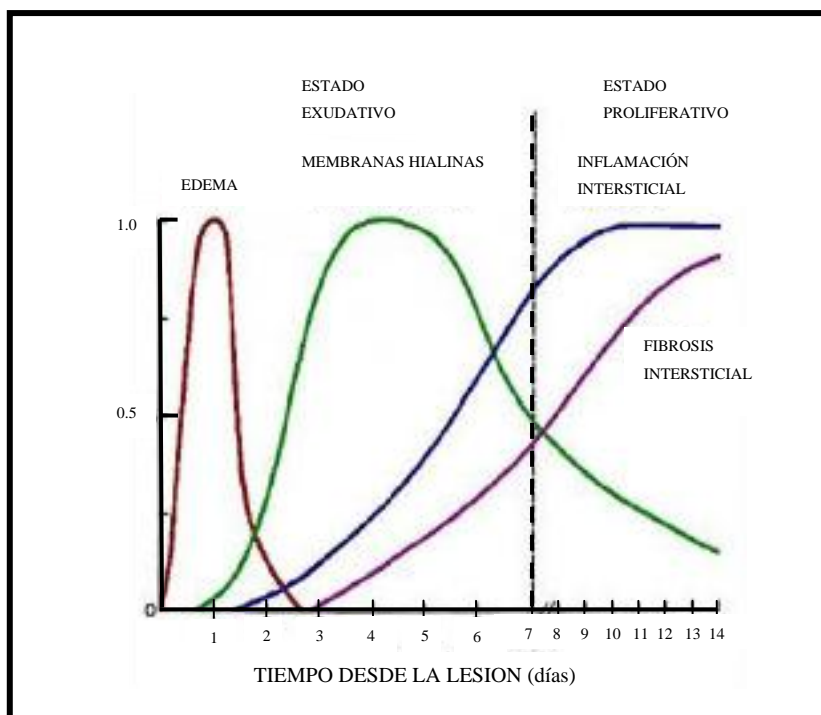
100.000 habitante y año, representando el 2.2% de los ingresos en UCI y el 7.4% de los pacientes ventilados.

#### **1.4. HISTOLOGÍA.**

A pesar de que existen diferentes etiologías potenciales, los hallazgos histopatológicos encontrados en el SDRA son fundamentalmente uniformes y descritos colectivamente bajo el término daño alveolar difuso (DAD). Descrito por primera vez por Katzenstein *et al* <sup>(77)</sup> en 1976, representa la progresión morfológica del edema alveolo-intersticial inicial a la fase fibrótica final como consecuencia de la injuria de la membrana alveolo-capilar (MAC), produciendo una alteración del intercambio gaseoso y la desaparición de la barrera de defensa pulmonar.

Recordemos que la MAC está formada por el endotelio capilar, la matriz intersticial, donde se encuentran ambas membranas basales, y el epitelio alveolar. Este último está formado por los neumocitos tipo 1 y tipo 2. Los neumocitos tipo 1 ocupan el 90% de la superficie, son células planas epiteliales que proporcionan la superficie apta para el intercambio gaseoso e impiden la formación de edema en el interior del alveolo. Los neumocitos tipo 2 son células cuboidales que reabsorben el líquido existente en el espacio alveolar, producen el surfactante alveolar y pueden diferenciarse a neumocitos tipo 1 <sup>(78)</sup>. Estos tres componentes se ven afectados en el DAD.

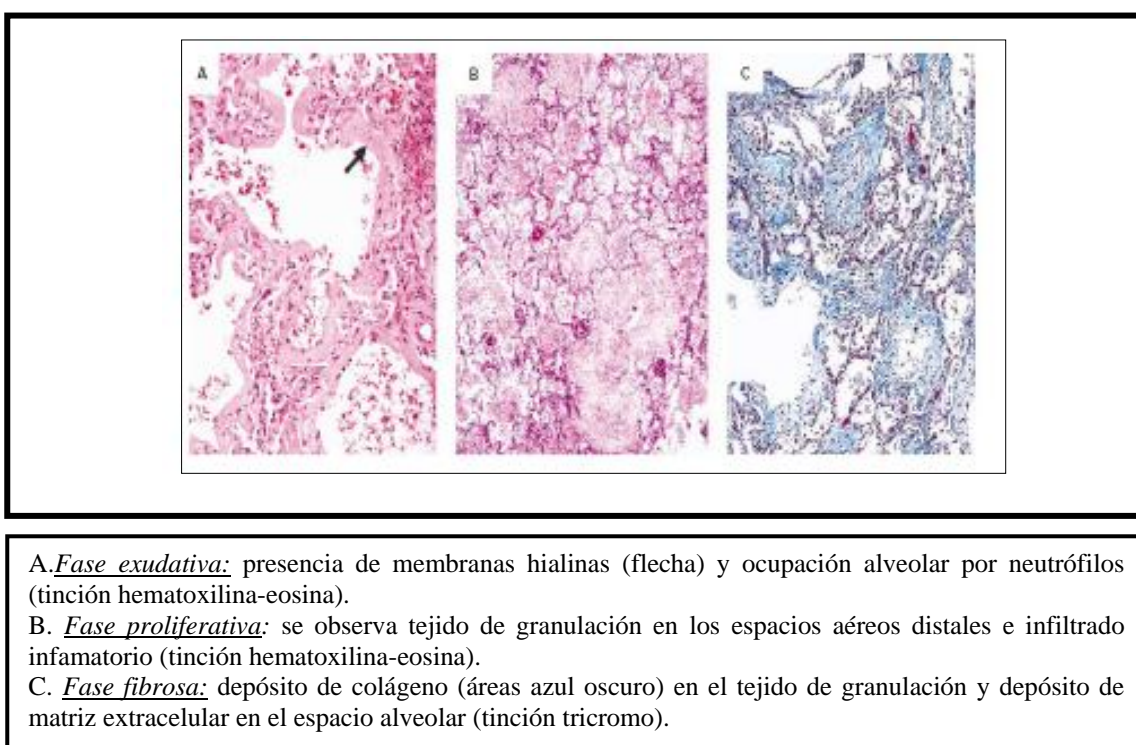
Temporalmente este proceso puede dividirse en tres fases secuenciales: exudativa, proliferativa y fibrótica, las cuales se pueden solapar entre sí (Figura 3. Adaptada <sup>(79)</sup>).

**Figura 3. Cronología del daño alveolar difuso.**

En la fase exudativa (días 1°-6°), se produce daño tanto epitelial como endotelial, con necrosis celular, formación de edema alveolo-intersticial y acumulación de neutrófilos, macrófagos, hematíes y fibrina en el interior del alveolo. Este material denso, rico en proteínas, que se deposita linealmente tanto el alveolo como los conductos alveolares, forma las membranas hialinas, característica histológica principal del DAD. A continuación, en la fase proliferativa (días 7°-14°), se produce una organización del exudado intraalveolar, con proliferación de los neumocitos tipo 2 y una reacción fibroblástica en un intento de reparación epitelial. Los neumocitos tipo 2 tapizan la superficie alveolar y, su posterior diferenciación a neumocitos tipo 1, permitirá recuperar la estructura inicial. En esta fase es frecuente encontrar áreas de metaplasia escamosa y granulación tisular ocupando los alveolos. Por último, en la fase fibrótica (tras el día 14°) se produce la remodelación pulmonar con un aumento de la respuesta fibroproliferativa. Hay un engrosamiento de los septos interalveolares y una

ocupación de los espacios aéreos con tejido conectivo escasamente celular. Esta remodelación puede llegar al punto de obliterar completamente los espacios aéreos. Desafortunadamente e independientemente de la severidad, la presencia de fibrosis se asocia a mal pronóstico. En muchos pacientes, el cuadro se resuelve sin esta fase fibrótica, con una resolución gradual de edema y la inflamación aguda <sup>(80)</sup>. (Figura 4. Adaptada <sup>(79)</sup>).

**Figura 4. Histología del daño alveolar difuso.**



El DAD está presente en las autopsias del 40-60% de los pacientes que fallecen de SDRA <sup>(30; 81)</sup>. Es menos frecuente en la actualidad <sup>(81)</sup> observándose, entre el año 2001 y 2010, en el 29% de las autopsias, mientras que anteriormente se encontraba en el 44%. Este hallazgo sugiere que la lesión inducida por el ventilador (VILI) contribuye a la prevalencia del DAD. Según la evidencia reciente, se asocia a una mortalidad superior <sup>(82)</sup>, es más frecuente en las formas más severas de SDRA <sup>(81)</sup> y el curso clínico del SDRA de los pacientes con DAD difiere con respecto al SDRA de los pacientes sin



DAD. En los pacientes con DAD la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y una *compliance* del sistema respiratorio es menor, tienen una puntuación en la escala de fallo orgánico secundario a sepsis (escala SOFA) mayor y son más propensos a morir de hipoxia que de shock<sup>(83)</sup>.

La afectación de la vasculatura pulmonar es la responsable de la aparición de hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho concomitante en estos pacientes<sup>(79)</sup>.

### 1.5. PATOGENIA.

El pulmón tiene una respuesta estereotipada ante la injuria. La lesión pulmonar se correlaciona más con la fase del daño alveolar que con el causante etiológico. Sus características patológicas son el resultado del efecto que tiene sobre epitelio alveolar y endotelio capilar, el estímulo causante del cuadro y la compleja interacción de mediadores inflamatorios que se desencadenan.

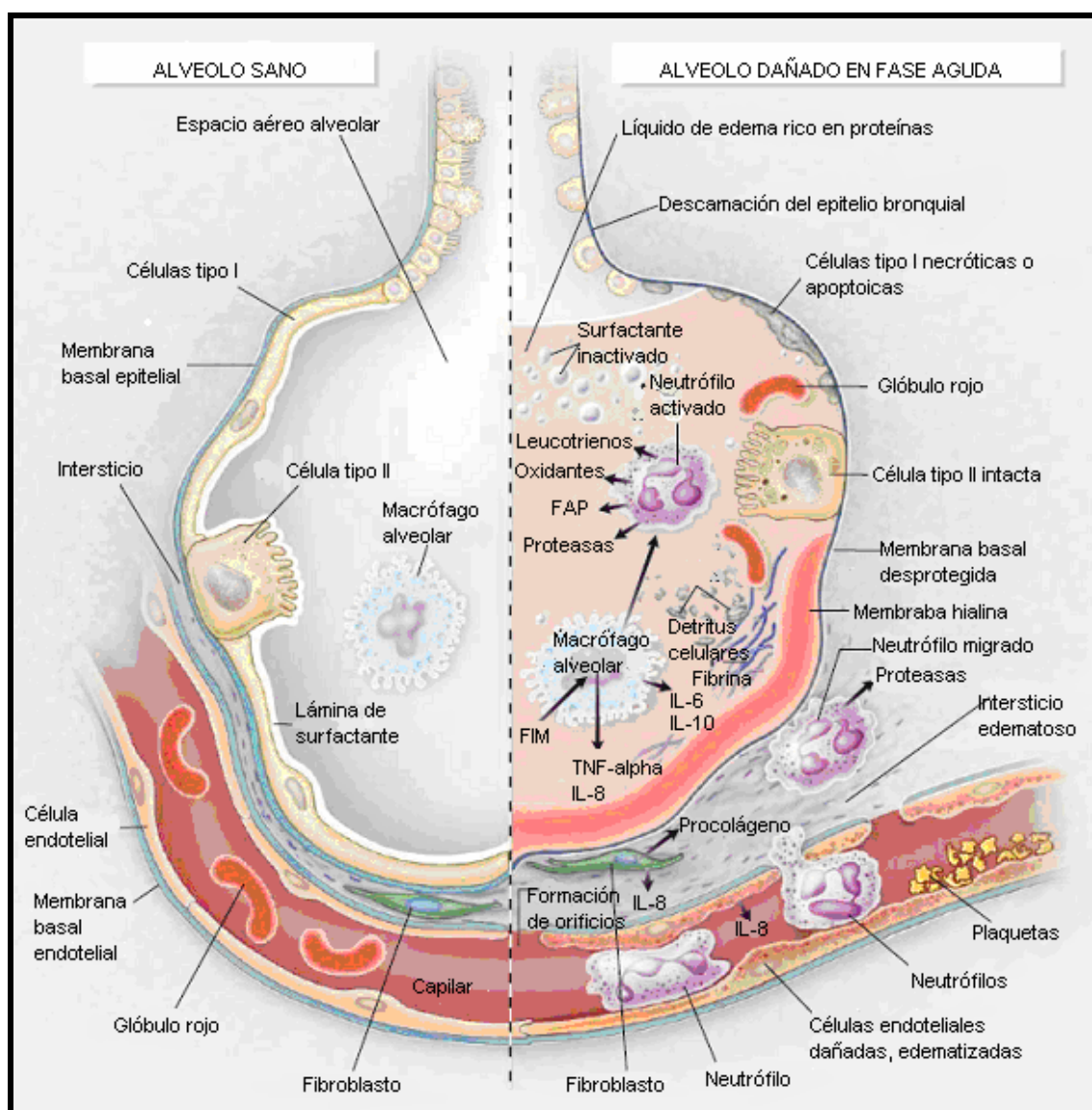
El SDRA se inicia tras la lesión del epitelio alveolar y el endotelio capilar. Independientemente de donde se produzca el daño inicial, en el momento del diagnóstico la injuria se detecta tanto en el endotelio como en el epitelio<sup>(84; 85)</sup>. La consecuencia invariable de ello, es la fuga de proteínas plasmáticas desde el compartimento intersticial al compartimento alveolar.

La injuria del epitelio alveolar juega un papel decisivo. Se produce un aumento de la permeabilidad paracelular secundario a la pérdida de las uniones celulares y a la pérdida de la función barrera de la MAC, permitiendo de esta manera, la filtración de proteínas plasmáticas y de líquido a los espacios aéreos. Se produce apoptosis y necrosis celular. El daño de los neumocitos tipo 2 reduce la producción de surfactante pulmonar y altera la reabsorción del líquido alveolar, impidiendo la resolución del edema. La injuria a nivel de la microvasculatura pulmonar produce activación de las células endoteliales, con alteración de la función endotelial, y aumenta la permeabilidad

capilar, presumiblemente por disrupción de la función de barrera endotelial, filtrándose también así líquido al interior del alveolo.

Los mecanismos patogénicos del SDRA son complejos e involucran múltiples mecanismos moleculares, celulares y fisiológicos, lo cual dificulta la organización de estos factores en una única ruta fisiopatológica (Figura 5. Adaptada <sup>(80)</sup>).

**Figura 5. Alveolo en pulmón sano versus alveolo en pulmón con SDRA.**



*IL:* interleucina. *FAP:* factor activador de plasminógeno. *FIM:* factor inhibidor de macrófagos.

Los macrófagos alveolares participan orquestando el proceso inflamatorio, reclutando neutrófilos y macrófagos circulantes al lugar del daño pulmonar<sup>(86)</sup>.

### 1.5.1. EL PAPEL DE LOS NEUTRÓFILOS.

Desde los primeros estudios hitológicos, se ha descrito la presencia de neutrófilos o de sus productos en el lavado bronquioalveolar (BAL) de los pacientes con SDRA, correlacionándose su presencia con un incremento de la mortalidad<sup>(87)</sup>. Muestra de ello es el empeoramiento de los pacientes neutropénicos con SDRA en la fase de recuperación de los mismos<sup>(88)</sup>.

El reclutamiento de neutrófilos al pulmón se lleva a cabo a través de la activación de los mismos por mediadores solubles que se unen a receptores de membrana específicos, como el polisacárido de las bacterias Gram-negativas, fragmentos del complemento, factores lipídicos y principalmente citoquinas.

Dentro del papel crucial que ocupan en la respuesta inmunitaria, los neutrófilos son los últimos responsables del daño pulmonar. La activación de los neutrófilos libera citoquinas, proteasas, especies reactivas de oxígeno y fosfolípidos que perpetúan la respuesta inflamatoria y producen daño celular tanto a nivel epitelial como endotelial<sup>(89)</sup>. Se produce una acumulación de neutrófilos activados en la microvasculatura pulmonar y su migración a través el epitelio alveolar, que presenta un aumento de la permeabilidad paracelular. Una vez que se encuentran en el interior del espacio aéreo, se adhieren a la superficie apical donde fagocitan y destruyen los patógenos mediante la producción de redes extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* (NETs))<sup>(90)</sup>.

### 1.5.2. MEDIADORES SOLUBLES.

La respuesta inflamatoria del SDRA se inicia, amplifica y modula por una compleja red de citoquinas y otras moléculas proinflamatorias que son producidas por las células epiteliales, fibroblastos y células inflamatorias.

En las fases tempranas del SDRA se identifican las llamadas citoquinas de respuesta precoz, que abarca las interleuquinas IL-1 $\beta$ , IL2, IL-6, IL-8, IL10 y su receptor antagonista IL-1ra; el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , y el receptor soluble TNF-1 y TNF-2, que estrictamente no son citoquinas pero forman parte de la cascada.<sup>(91; 92)</sup>

Así, el TNF- $\alpha$  y la IL-1, que se producen principalmente por los monocitos y macrófagos en respuesta a un daño directo pulmonar. Actúan localmente sobre otras células, incluidos macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales, estimulando la producción de otras citoquinas, como el factor quimiotáctico de neutrófilos IL-8, que favorece el reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar<sup>(93)</sup>.

Las angiopietinas son potentes reguladores de la permeabilidad vascular en la enfermedad crítica y en la enfermedad pulmonar. Cuatro ligandos (Ang 1-4) han sido identificados, pero los mejor caracterizados son la Ang-1 y la Ang-2. Son liberadas por las células endoteliales. Ambos se unen a un receptor común, llamado Tie 2, un receptor tirosina quinasa presente en la superficie de dichas células. La unión al receptor induce un aumento de la adhesión y migración de las células inflamatorias a nivel del endotelio, aumentando su permeabilidad. Se ha objetivado que, en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica que desarrollan un SDRA, los niveles de angiopietina-2 son más elevados que en los pacientes en ventilación mecánica que no desarrollan el síndrome. Así mismo, sus niveles elevados se asocian a una mayor mortalidad<sup>(94)</sup>.

Existen cada vez más datos que apoyan que es el desequilibrio entre mediadores pro y antiinflamatorios es el factor más importante en la respuesta inflamatoria y en la evolución del SDRA y no el nivel de una citoquina proinflamatoria aislada. Se han identificado diversos inhibidores de la actividad proinflamatoria en pacientes con SDRA: se ha identificado un antagonista del receptor de la IL-1 producido por los monocitos tras la exposición a una endotoxina que inhibe de forma competitiva la actividad de la IL-1; se han encontrado dos formas solubles del receptor de TNF que se unen al TNF- $\alpha$  y evitan su unión a los receptores de membrana; se han descrito citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y la IL-11 que pueden proteger frente al daño pulmonar; se han aislado anticuerpos frente a la IL-8 en pacientes con SDRA <sup>(93)</sup>.

El factor de la transcripción nuclear  $\kappa$ -B regula la expresión de muchas de estas citoquinas proinflamatorias, como es el caso de la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y la molécula de adhesión celular-1 entre otros. La activación de estas cascadas inflamatorias permite su paso al interior nuclear siendo la llave que inicia, amplifica y mantiene la cascada proinflamatoria <sup>(79)</sup>.

### **1.5.3. LESIÓN OXIDATIVA.**

Los macrófagos alveolares y las células tanto endoteliales como epiteliales pulmonares, producen radicales libres de oxígeno y nitrógeno en respuesta al estímulo inflamatorio. Existe cada vez más evidencia sobre que el balance oxidativo y antioxidativo, con una marcada inclinación hacia la oxidación, induce el daño celular observado en el SDRA.

Los radicales libres de oxígeno producen la oxidación de los ácidos grasos de la membrana celular, de las proteínas de la membrana celular, volviéndolas inactivas, y del ácido desoxirribonucleico celular, parando la síntesis proteica. Consecuencia de ello es

el aumento de la permeabilidad endotelial y epitelial y la alteración del aclaramiento de líquido por el epitelio alveolar.

Se ha observado, en los pacientes con SDRA, aumento de los niveles de radicales de oxígeno y nitrógeno y descenso en el sistema de defensa antioxidante, con disminución de los niveles de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa y superóxido catalasa, disminución de quelantes de bajo peso molecular, como la vitamina E y C, y deterioro de los sistemas de reparación de proteínas y del ácido desoxirribonucleico celular<sup>(95)</sup>.

#### **1.5.4. COAGULACIÓN Y PLAQUETAS.**

El aumento de la expresión de factor tisular y otros factores procoagulantes por el endotelio dañado, conduce a un estado de hipercoagulabilidad cuyo resultado es la coagulación tanto de la microvasculatura, por la formación de microtrombos de fibrina en los capilares, como de los espacios aéreos, por la formación de cilindros hialinos ricos en fibrina en el interior del alveolo. Esto, acompañado de una supresión de la fibrinólisis, ayuda a perpetuar la microtrombosis y los exudados fibrinosos patognomónicos del síndrome.

La generación de trombina además induce la adhesión de neutrófilos al endotelio capilar, la expresión de selectinas y la activación de los receptores de las plaquetas. El acúmulo de fibrina produce activación de los neutrófilos y del endotelio capilar. El resultado de ello es una amplificación de la respuesta inflamatoria secundaria al reclutamiento de neutrófilos en el pulmón y a la liberación de citoquinas proinflamatorias<sup>(96; 97)</sup>.

Las plaquetas desempeñan un papel importante en la lesión pulmonar mediada por los neutrófilos. Se ha sugerido que existe un efecto aditivo e incluso sinérgico, entre

las plaquetas y los neutrófilos en la injuria endotelial. Las plaquetas puede interactuar directamente con los neutrófilos y los monocitos y son, por si solas, una fuente de citoquinas proinflamatorias. Las rutas moleculares que unen la injuria mediada por plaquetas y neutrófilos aún no se conocen. Además, las plaquetas liberan esfingosina-1-fosfato que a su vez promueve la lesión endotelial <sup>(80)</sup>.

### **1.5.5. LESIÓN INDUCIDA POR EL RESPIRADOR.**

El reconocimiento de que la ventilación mecánica puede contribuir a la morbi-mortalidad de los pacientes, es el avance más importante en el manejo del paciente con SDRA <sup>(98)</sup>. Este hecho, fue por primera vez descrito en 1970 por Mead *et al* <sup>(99)</sup>. No obstante, no fue apreciado por los clínicos, quienes cuando se enfrentaban a un paciente hipoxémico con un pulmón rígido tendían a usar presiones de distensión muy altas, con volúmenes corrientes o tidal ( $V_t$ ) extremadamente elevados, de hasta 24 ml/kg de peso real <sup>(100)</sup>. En la misma línea, algunos autores propusieron la aplicación de unos niveles de PEEP de hasta 43 cm H<sub>2</sub>O <sup>(101)</sup>. El incremento en la concienciación de los efectos deletéreos de la ventilación mecánica con volúmenes altos, condujo a un cambio gradual en la práctica clínica. En 1998, de acuerdo con la encuesta a nivel internacional realizada por Esteban *et al*, el  $V_t$  promedio con los que se ventilaba a los pacientes con SDRA había descendido a 9 ml/kg peso real <sup>(20)</sup>. Sin embargo, hasta el estudio clínico del ARDS Network <sup>(8)</sup>, en el que se demostró un beneficio significativo en la supervivencia asociada a la ventilación mecánica con  $V_t$  bajo en los pacientes con SDRA, no se obtuvo la aceptación general sobre la importancia clínica de la lesión inducida por el respirador (VILI; *ventilator induced lung injury*).

Durante una respiración normal, la superficie alveolar se incrementa principalmente por el despliegue que sufre la matriz extracelular pulmonar en oposición al estiramiento de la pared alveolar. La respiración con volúmenes altos se asocia a una deformación elástica significativa de la matriz, que soporta mayormente el estrés

parenquimatoso asociado. Mientras que el estrés que se produce sobre las células endoteliales y epiteliales presentes en la pared alveolar es en comparación pequeño, su deformación conduce a una remodelación tanto activa como pasiva de las células y la matriz. Cuando la tasa y la amplitud de la deformación del estrés exceden la capacidad remodeladora de la matriz y de la red celular, las propiedades de la barrera vascular se ven comprometidas produciéndose edema a nivel intersticial y alveolar. El paso de líquido al interior del alveolo daña la función del surfactante, produce aumento de la tensión superficial alveolar y expone la vía aérea de pequeño tamaño y el epitelio alveolar a la tensión interfacial; a su vez, los cambios en la composición y estructura de la matriz producen aumento del edema intersticial <sup>(102)</sup>. En el pulmón edematoso, las fuerzas superficiales asociadas con el movimiento y fractura de la interfase aire/líquido pueden llegar a producir daño a nivel de la membrana celular del epitelio alveolar activándose así la respuesta proinflamatoria <sup>(103)</sup>.

Debido a la heterogeneidad topográfica que presenta la distribución de la enfermedad en el pulmón *distresado*, tanto su efecto en la mecánica pulmonar como los mecanismos de injuria biofísicos, se van a distribuir regionalmente. La injuria biofísica engloba la respuesta innata inmunológica, el *stress* y el *strain* alveolar. Entendemos como *stress* alveolar, la presión de distensión o tensión aplicada a las estructuras del fibroesqueleto pulmonar, siendo el *strain* alveolar la deformación generada por esta maniobra.

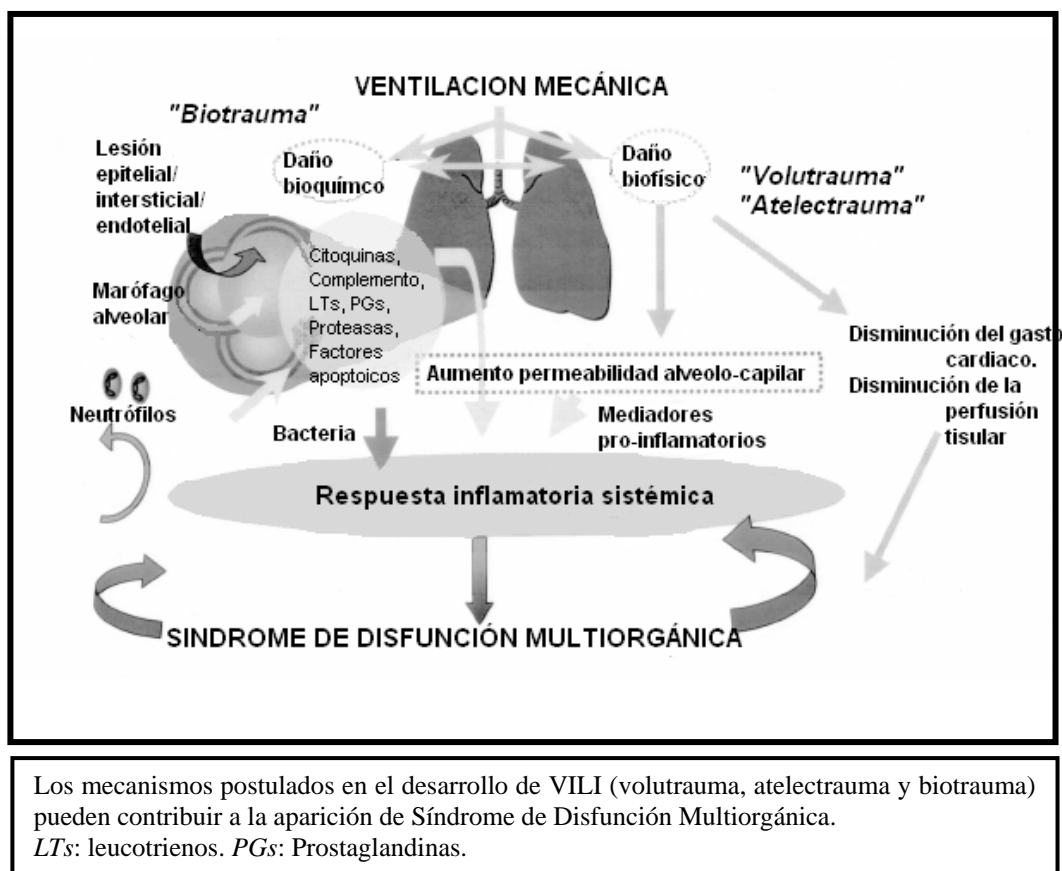
Encontraremos regiones pulmonares colapsadas por edema en las que los alveolos no se insuflan y por lo tanto no participan en el intercambio gaseoso, produciendo una disminución de la capacidad pulmonar total

La ventilación con  $V_t$  altos y con presiones elevadas en la vía aérea produce una mayor inflamación pulmonar y probablemente provoque injuria directa tanto sobre el epitelio como sobre el endotelio pulmonar, mecanismo conocido como *biotrauma*.



Estudios animales revelan que, una estrategia ventilatoria con  $V_t$  bajo y presiones bajas en la vía aérea, es protectora en la lesión pulmonar por disminución del daño a nivel endotelial y epitelial, reducción de la inflamación pulmonar y mayor rapidez en la resolución del edema alveolar<sup>(104; 105)</sup>. Los estudios clínicos han demostrado que, los pacientes ventilados con  $V_t$  bajos y presiones bajas en la vía aérea, muestran una reducción de los niveles plasmáticos de IL-8, IL-6 y del receptor soluble de TNF-1<sup>(106)</sup>. Así mismo, también hay una reducción del número de neutrófilos y de marcadores inflamatorios en el líquido alveolar<sup>(107)</sup>. Cada vez existe más evidencia que muestra que la estrategia ventilatoria aplicada se relaciona con la aparición de lesiones de órganos remotos, como es el caso del aumento de la permeabilidad intestinal, susceptibilidad a la infección, cambios en la respuesta inmune sistémica y aumento de la apoptosis celular a nivel renal e intestinal<sup>(108)</sup> (Figura 6. Adaptada<sup>(109)</sup>).

**Figura 6. Fisiopatología del VILI.**



El *barotrauma* o daño producido por la presión excesiva en la vía aérea, da lugar a la fuga de aire del espacio alveolar que migra a los compartimentos extrapulmonares originando neumotórax, enfisema intersticial, enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumoperitoneo y embolismo aéreo. Los datos existentes sobre el impacto que tiene el barotrauma en la mortalidad son contradictorios <sup>(9; 110)</sup>. Todas estas formas de barotrauma generan un aumento de la morbilidad, aunque únicamente el neumotórax y el embolismo gaseoso pueden comprometer la vida del enfermo.

El daño pulmonar inducido por fracciones inspiradas altas de oxígeno o hiperoxia, ya empezó a describirse en la década de los 60 <sup>(111)</sup>. Tras las publicaciones realizadas un década más tarde, se estable la recomendación generalizada de que el empleo de oxigenoterapia con fracciones inspiradas de oxígeno o  $\text{FiO}_2$  superiores al 50% producen lesión pulmonar directa <sup>(112)</sup>. En la actualidad conocemos, gracias a diversos estudios <sup>(113)</sup>, que el empleo de una  $\text{FiO}_2$  elevada sí que puede inducir un efecto lesivo directo sobre las células del parénquima pulmonar. La exposición a niveles altos de oxígeno origina la producción de derivados, tales como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, que producen un efecto tóxico conocido como estrés oxidativo, ante el cual el parénquima pulmonar es muy susceptible. Esta toxicidad se origina cuando la producción de estos derivados excede la capacidad de los mecanismos de defensa antioxidante <sup>(114)</sup>. La hiperoxia prolongada da lugar a alteraciones histopatológicas tales como la aparición de edema, la formación de membranas hialinas, lesiones vasculares y fibrosis pulmonar <sup>(111; 115)</sup>. A nivel alveolar, produce destrucción celular tanto por necrosis como por apoptosis <sup>(116; 117)</sup>. Otros efectos de la hiperoxia son la inducción de una expresión aumentada de diferentes citoquinas y factores de crecimiento vascular endotelial y activación de la matriz extracelular, que juega un papel importante en la lesión pulmonar y en reparación de la misma <sup>(118)</sup>. En humanos sanos, la exposición a oxígeno al 100% produce atelectasias por reabsorción, hipercapnia hiperóxica, daño del epitelio bronquial con aparición de bronquitis hiperóxica y disminución de la eficacia del epitelio ciliar y de la función bactericida bronquial. Todos estos fenómenos dan lugar a una alteración funcional consistente en la

diminución de la *compliance* y una progresiva reducción en la capacidad vital forzada y en la capacidad residual funcional, lo que conduce a un empeoramiento del intercambio gaseoso <sup>(119)</sup>. En ventilación mecánica, la FiO<sub>2</sub> elevada condiciona, de manera añadida, un *desreclutamiento* pulmonar, pudiendo antagonizar este efecto con el empleo de PEEP <sup>(120)</sup>.

### 1.5.6. FASE DE REPARACIÓN.

Los mecanismos para la curación y/o remodelación del daño alveolar se ponen en marcha desde el inicio del síndrome. Para ello son necesarias la terminación de la respuesta inflamatoria, la reabsorción del edema proteináceo alveolar y la reparación de la MAC.

El aclaramiento alveolar, tanto de las proteínas como del líquido, es crucial para la resolución del cuadro. La reabsorción de líquido depende del transporte activo de sodio en la membrana basolateral de los neumocitos tipo 2. Otros factores pasivos que se postulado que también influyen en este proceso son el edema intersticial, la superficie de intercambio y el grado de permeabilidad. El aclaramiento de fluido alveolar puede estar dañado o indemne en el SDRA, y coexistir con daño y disrupción de la barrera epitelial, según demuestran distintos estudios <sup>(121; 122; 123)</sup>. La tasa de aclaramiento alveolar se asocia tanto con los días de ventilación mecánica como con la mortalidad. A mayor grado de reabsorción de líquido alveolar menos días de ventilación mecánica y menor mortalidad.

La reabsorción proteica es más lenta y depende de la cantidad y del peso de las proteínas presentes. Así, por ejemplo, la albúmina en bajas concentraciones se reabsorbe por endocitosis mientras que cuando se encuentra en concentraciones más altas, su transporte es por difusión paracelular. La eliminación de proteínas largas insolubles, como las membranas hialinas ricas en fibrina, es más lenta y se produce por degradación <sup>(124)</sup>.

La apoptosis es el mecanismo principal por el que se produce la eliminación de las células dañadas del epitelio alveolar y de las células inflamatorias presentes en el alveolo <sup>(125)</sup>, contribuyendo así al mecanismo de reparación en las fases tardías. Es un arma de doble filo, puesto que en las fases tempranas del SDRA contribuye al daño inicial del epitelio. Este proceso de muerte celular programada está mediada por los receptores tipo toll (TLR). Son proteínas transmembrana que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como los componentes celulares de la pared bacteriana, y patrones moleculares asociadas al daño o señales de peligro (DAMPs) <sup>(86)</sup>.

La reconstrucción anatómica de la MAC es crucial para la resolución del SDRA. Es un proceso complejo que implica proliferación celular local y reclutamiento de células progenitoras circulantes. A medida que se va aclarando el alveolo, el epitelio es reemplazado por proliferación de los neumocitos tipo 2, que recubren la membrana basal expuesta, diferenciándose posteriormente a neumocitos tipo 1. Simultáneamente, el intersticio alveolar se regenera mediante la expansión de fibroblastos, con el consiguiente depósito de proteínas de la matriz extracelular y la regeneración y repermeabilización de los vasos sanguíneos. Los precursores celulares provienen de la médula ósea; un fallo en su migración al pulmón puede condicionar la presencia de una alteración anatómica. Esto tiene relevancia clínica, puesto que los precursores epiteliales circulantes se encuentran elevados durante el SDRA y parece existir correlación entre bajos niveles de factor de crecimiento endotelial (sustancia implicada en la migración celular desde la médula ósea al pulmón) y la mortalidad. Esta regeneración pulmonar puede llevar a la restauración de la función pulmonar en los supervivientes. Cuando se produce una alteración en la reparación de la MAC, las consecuencias son graves. La más conocida es la fase fibroproliferativa que se caracteriza por una respuesta fibrosa unida a la cicatrización del espacio alveolar. Esta respuesta mal-adaptativa parece estar condicionada por un daño severo de la MAC y la formación extensa de membranas hialinas, que inducen la migración de fibroblastos al interior del alveolo con la consecuente formación de tejido de granulación.

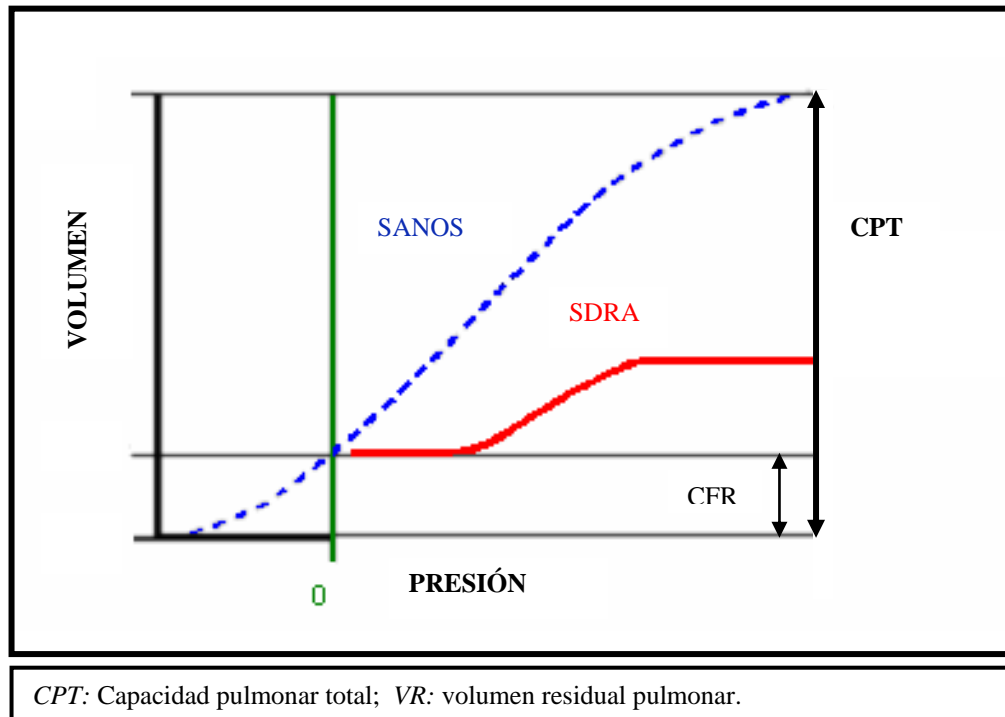
## 1.6. FISIOPATOGENIA.

Los trastornos fisiopatológicos del SDRA se manifiestan como hipoxemia refractaria, disminución de la *compliance* pulmonar y colapso alveolar<sup>(126; 127; 128)</sup>.

Existe una alteración de la relación ventilación/perfusión, con aumento tanto del efecto *shunt* o cortocircuito fisiológico, como del espacio muerto fisiológico. El efecto *shunt* es el resultado de la perfusión de unidades mal ventiladas. La ocupación alveolar, ya sea por edema proteináceo, membranas hialinas o células inflamatorias, y el colapso alveolar secundario al aumento de tensión superficial por desaparición del surfactante alveolar, producen aumento del *shunt* intrapulmonar. La vasoconstricción hipóxica autorreguladora se encuentra dañada en las zonas pulmonares enfermas, por lo que el flujo sanguíneo no se redirige a las unidades alveolares con mejor ventilación, lo que contribuye también a un aumento del efecto *shunt*. La vasoconstricción de las zonas bien ventiladas y la trombosis de la microvasculatura pulmonar, dan lugar a un aumento del espacio muerto fisiológico, al no perfundirse las zonas del pulmón bien ventiladas<sup>(129)</sup>. El resultado final de estas alteraciones en la ventilación alveolar, es la presencia de hipoxemia refractaria y el aumento de las necesidades de volumen minuto con el desarrollo de hipercapnia<sup>(130)</sup>.

El descenso de la *compliance* pulmonar es la manifestación mecánica característica del SDRA. La *compliance* pulmonar o distensibilidad pulmonar a la insuflación pulmonar se define como la pendiente de la curva presión-volumen<sup>(131)</sup>. Característicamente, la curva presión-volumen en los enfermos con SDRA consta de 3 segmentos: un segmento inicial plano que refleja el colapso de la vía aérea distal, donde la pendiente es escasa o nula con volúmenes pulmonares bajos; un segmento intermedio con relación lineal entre la presión y el volumen, lo que significa que la *compliance* es constante; y un segmento final plano que refleja la sobredistensión pulmonar con baja *compliance* y ausencia de aumento del volumen pulmonar a pesar de los incrementos en la presión<sup>(132)</sup>. (Figura 7).

Figura 7. Curva presión-volumen en individuos sanos y en pacientes con SDRA.



La disminución en la *compliance* inicialmente se debe a un aumento de la elastancia pulmonar. Refleja la reducción del volumen residual, secundario al colapso y ocupación alveolar, y los cambios en las propiedades elásticas de pulmón aireado por incremento de la rigidez tisular. El edema alveolar es el causante principal de este aumento en la rigidez pulmonar, siendo el papel que juega el edema intersticial anecdótico. El incremento del líquido de revestimiento alveolar y la disminución en la actividad del surfactante, debido a la inhibición en la unión del mismo con las proteínas plasmáticas y la disminución de su producción por los neumocitos tipo 2, producen un aumento en la tensión superficial del alveolo <sup>(6; 133; 134)</sup>. Esto se traduce en un aplanamiento en la curva presión-volumen, puesto que pequeños cambios en el  $V_t$  pueden exceder la capacidad inspiratoria de los alveolos que participan en el intercambio gaseoso produciendo un gran aumento de las presiones en la vía aérea.

La hipertensión pulmonar, presente en el 25% de los pacientes con SDRA bajo ventilación mecánica<sup>(130)</sup>, se debe la activación de sustancias vasoconstrictoras por las células epiteliales que alteran el tono vasomotor<sup>(84; 135; 136)</sup>, la vasoconstricción hipóxica, la compresión vascular secundaria a la presión positiva producida por el respirador, la destrucción del parénquima pulmonar, el colapso alveolar y la hipercapnia secundaria a las alteraciones de la ventilación alveolar por aumento del espacio muerto<sup>(137; 138)</sup>.

### 1.6.1. EL BABY LUNG.

La parte del pulmón que en el SDRA mantiene una insuflación normal, es conocida como *baby lung*. Su tamaño depende de la severidad del cuadro y se relaciona con la *compliance* del sistema respiratorio, con una relación aproximada de 1:1. Así, una *compliance* de 20 ml/cm H<sub>2</sub>O se corresponde con un 20% de pulmón abierto y por lo tanto *ventilable*. El lavado de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la oxigenación ocurre primariamente en esta porción de *pulmón sano*.

El concepto de *baby lung* es más un concepto funcional que anatómico. De hecho, en la posición de prono, cambia su localización de las zonas ventrales del pulmón a las zonas dorsales, consiguiendo además un aumento en su tamaño por norma general. Esto se asocia a una mejoría en el intercambio gaseoso y una distribución más homogénea de la presión transpulmonar. La PEEP también aumenta el tamaño del *baby lung*, consiguiéndose una mejora en la insuflación de las unidades abiertas y reclutando nuevas unidades ventilatorias<sup>(139)</sup>.

Mediante los análisis cuantitativos realizados con TAC, se pudo descubrir que el pulmón aireado en el SDRA no es rígido, sino pequeño, con unas características mecánicas intrínsecas cercanas a la normalidad<sup>(140)</sup>. Además que observó que el exceso de masa tisular, al menos en el SDRA severo, está presente tanto en las zonas dependientes como en las zonas no dependientes del pulmón, dando lugar a la formación de atelectasias. Por lo tanto, si el parénquima del *baby lung* preserva sus

características mecánicas, surge la duda de si se encuentra inflamado o simplemente edematizado. Para arrojar luz a esta cuestión y explorar las diferentes propiedades y funciones del parénquima pulmonar, nos servimos tomografía con emisión de positrones (PET) <sup>(141)</sup>. La evidencia recogida de los estudios realizados sugiere que, esta parte del pulmón bien aireada, se encuentra cuanto menos inflamada. Tanto en las regiones no ventiladas como en el *baby lung*, hay un incremento de la permeabilidad de la barrera endotelial <sup>(142)</sup>, una de las características distintivas de la inflamación. También se ha observado un aumento de la actividad inflamatoria que, en algunos casos, llega a ser mayor en las zonas dependientes que en las zonas colapsadas y no aireadas <sup>(143)</sup>. Se ha estudiado también la asociación entre la ventilación mecánica y la actividad inflamatoria del *baby lung*, encontrándose una fuerte correlación con la presión meseta y con el ratio entre el Vt y la PEEP, sugiriendo estos datos que la inflamación en el pulmón ventilado son causa del *stress* y el *strain* alveolar <sup>(144)</sup>.

## 1.7. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico del SDRA es fundamentalmente clínico, basado en los criterios de la definición de Berlín <sup>(34)</sup>, ya que no existen datos de laboratorio o radiológicos patognomónicos. No obstante, los criterios diagnósticos de la definición presentan una falta de especificidad. La evidencia reciente, como la encontrada en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, muestra que el SDRA es frecuentemente infradiagnosticado, principalmente en las formas menos severas. Únicamente el 60.2% de todos los pacientes con SDRA son reconocidos clínicamente y por tanto diagnosticados, lo que indica que existe una mejora potencial en el diagnóstico y en el manejo <sup>(145)</sup>. La consecuencia de ello es que la ventilación mecánica protectora no siempre se implementa en los pacientes en los que no han identificado como SDRA.



### 1.7.1. VALORACIÓN INICIAL: FACTORES DE RIESGO.

No debemos olvidar nunca que un síndrome no es una enfermedad y que el pronóstico y la supervivencia dependen en gran medida, del tratamiento adecuado de la causa precipitante por lo que su identificación debe de ser una de las prioridades diagnósticas. Recordemos que los factores de riesgo más frecuentemente implicados son la neumonía infecciosa, la sepsis, la aspiración de contenido gástrico, el politraumatismo severo, la contusión pulmonar, la pancreatitis aguda, la inhalación de humo o gases tóxicos, gran quemado, shock no-cardiogénico, la intoxicación por drogas de abuso, el TRALI, la vasculitis pulmonar, la hemorragia alveolar y el ahogamiento.

Puesto que la etiología infecciosa es la más prevalente, de inicio en un paciente con SDRA se debe de realizar una valoración microbiológica sistemática para detectar todos los patógenos potenciales: bacterianos, víricos y fúngicos. Debería incluirse una batería completa de cultivos incluyendo hemocultivos, antigenuria para *legionella pneumophila*, test serológicos para bacterias intracelulares y muestra respiratoria. El BAL es la muestra respiratoria de elección, aunque el mini-lavado bronquio-alveolar también se acepta<sup>(146)</sup>.

Algunos pacientes cumplen los criterios diagnósticos de la definición de Berlín, sin que presenten ninguno de los factores de riesgo. La prevalencia del SDRA sin factores de riesgo, según los últimos estudios, se encuentra en torno al 7.5%<sup>(147)</sup>. En estos casos, estaría indicado realizar un BAL, citología del líquido, una prueba de imagen y un estudio inmunológico. En el caso de no poder llegar al diagnóstico, se debería plantear la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar.

### **1.7.2. PRUEBAS DE IMAGEN EN EL SDRA.**

Las pruebas de imagen pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico. De hecho, su papel en la Medicina Intensiva es cada vez más relevante. Gracias a ellas, conocemos más sobre la fisiopatología del síndrome, somos capaces de analizar la función pulmonar y la distribución de la inflamación y nos aportan nueva información sobre el VILI. Estos avances han permitido guiar nuevos tratamientos y adatar los existentes. Algunas de ellas pueden utilizarse a pie de cama, como la ecografía o la tomografía eléctrica por impedancia, mientras que otras son de gran utilidad en los casos en los que el diagnóstico es complejo, como el TAC o el PET. Hasta la fecha, representan el mejor enfoque para caracterizar el SDRA en el paciente.

#### **1.7.2.1. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA.**

La tomografía axial computerizada (TAC) nos ha servido para comprender la fisiopatología del SDRA y su interacción con la ventilación mecánica. Su uso en el SDRA se remonta al año 1983. Esta primera publicación realizada por Rommelsheim *et al*<sup>(148)</sup> no tuvo mucho impacto en la comunidad científica. Posteriormente, en 1986, se publican dos nuevos artículos<sup>(149; 150)</sup> que consiguieron cambiar la visión que se tenía del síndrome. Se demuestra que las densidades radiológicas del SDRA no son homogéneamente difusas, tal y como sugiere la radiografía convencional de tórax, encontrándose mayormente en las zonas dependientes del pulmón. Además, el estudio del grupo italiano<sup>(150)</sup>, reportó los efectos de la PEEP mediante el TAC, mostrando una disminución considerable de las densidades radiológicas en algunos enfermos y la ausencia de cambio en otros.

Con el TAC se demuestra que la disminución del volumen pulmonar en el SDRA, es la principal responsable de los cambios en la mecánica pulmonar, y que la *compliance* pulmonar es proporcional al volumen pulmonar sano residual<sup>(140)</sup>. Según

sea la afectación morfológica, se describen tres patrones diferentes: áreas de consolidación, en las que hay un aumento homogéneo de densidad sin que se reconozcan estructuras bronquiales ni vasculares; área en vidrio deslustrado, en las que se observa un aumento de densidad pero con estructuras vasculares reconocibles; y zonas normalmente aireadas. Según la distribución de la afectación morfológica, lo definiremos como lobar, parcheado o difuso. Se especula que, la distribución lobar es más frecuente en el SDRA leve, los infiltrados parcheados más típicos del SDRA moderado y la afectación difusa más característica del SDRA severo<sup>(151)</sup>.

En la práctica clínica, el TAC nos permite medir el peso pulmonar, el porcentaje de tejido aireado y colapsado, la cantidad de tejido *reclutable* y el *strain* pulmonar regional, pudiendo estimar así la homogeneidad del parénquima<sup>(152)</sup>.

### 1.7.2.2. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) ha ido incrementándose en el estudio de la fisiopatología del SDRA y del VILI, tanto en la práctica clínica como en los estudios experimentales. Es una técnica versátil y con ella podemos cuantificar la perfusión regional, la ventilación, la aireación, la permeabilidad de la vasculatura pulmonar, el edema, la actividad metabólica de las células inflamatorias y la expresión genética pulmonar<sup>(144)</sup>.

Gracias al PET, sabemos que el incremento de la permeabilidad vascular es uniforme en todo el pulmón con SDRA, sin existir un gradiente ventro-dorsal<sup>(142)</sup>. Por lo tanto, incluso las áreas normalmente ventiladas, están afectadas por la enfermedad subyacente. Las medidas de la perfusión regional muestran una relación inversa entre la fracción de flujo sanguíneo pulmonar a las áreas dependientes del pulmón y la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  del paciente<sup>(153)</sup>. Esto implica que, con la misma densidad y distribución de las opacidades radiológicas, los pacientes pueden tener diferente  $\text{PaO}_2$ , y por lo tanto la

severidad del SDRA dependerá, en última instancia, de la eficiencia de la redistribución de la perfusión pulmonar fuera de las áreas no ventiladas. La combinación de las medidas realizadas con el PET de la perfusión y el *shunt* identifican la redistribución de la perfusión hacia las regiones del pulmón colapsadas, pudiéndose explicar así el mecanismo por el cual en algunos pacientes se objetiva un empeoramiento en la oxigenación al realizar maniobras de reclutamiento<sup>(154)</sup> y con el uso de niveles elevados de PEEP<sup>(155)</sup>.

Se han realizado medidas regionales de la activación metabólica de los neutrófilos en el pulmón inflamado y en el VILI<sup>(156; 157)</sup>, confirmándose que la actividad metabólica en el SDRA está aumentada en comparación con los casos controles. Esta observación sugiere que, la activación metabólica de las células inflamatorias en el pulmón normalmente aireado, puede deberse, al menos parcialmente, al efecto de la ventilación mecánica; efecto ejercido predominantemente en el pulmón no consolidado. La evidencia reciente sugiere que el aumento de la actividad metabólica pulmonar precede al desarrollo de las manifestaciones clínicas del SDRA<sup>(158; 159)</sup>. Consecuentemente, la realización de un PET con trazadores que midan la actividad metabólica, podrían ser de utilidad para implementar una terapéutica adecuada en los casos con alto riesgo de desarrollar un SDRA. Otra posible utilidad clínica, sería la monitorización de la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios<sup>(160)</sup>.

### **1.7.2.3. ECOGRAFÍA.**

El uso de la ecografía como herramienta diagnóstica en la patología pulmonar data de los años 60s, pero no ha sido hasta la época actual cuando se ha extendido su uso en los cuidados intensivos.

La ecografía aporta información dinámica y estática que permite la evaluación de la ventilación y aireación regional pulmonar a pie de cama. La pérdida de aireación

genera artefactos longitudinales denominados líneas B, cuyo número y distribución permite valorar la severidad de la afectación pulmonar. Las regiones hiperinsufladas o normoventiladas, generan artefactos horizontales paralelos a la línea pleura, denominados líneas A. Los hallazgos ecográficos típicos del SDRA son: la presencia de líneas B múltiples con una distribución heterogénea e independiente de la gravedad, engrosamientos pleurales, consolidaciones subpleurales, disminución o abolición del deslizamiento pulmonar, áreas de consolidación en las regiones dependientes del pulmón y zonas sin alteraciones de localización anterior y en las fases tempranas del síndrome.

Puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial del pulmón blanco objetivado en la radiografía convencional, puesto que resulta relativamente sencillo detecta y/o excluir la presencia de derrame pleural o edema hidrostático de origen cardiogénico <sup>(161; 162; 163; 164)</sup>.

La valoración por ultrasonidos de la aireación pulmonar global y regional nos puede ayudar a determinar la severidad de la enfermedad, guiar las intervenciones terapéuticas y monitorizar la respuesta del paciente <sup>(165)</sup>. En las fases iniciales del SDRA secundario a un shock séptico, con la ecografía pulmonar podemos valorar los efectos del aporte de fluidos sobre la aireación pulmonar <sup>(166)</sup>, pudiéndose evitar así una resucitación volumétrica excesiva. Los estudios recientes sugieren que, cualquier intervención dirigida a mejorar la aireación pulmonar, podría ser monitorizada mediante ecografía pulmonar <sup>(167)</sup>. Ejemplo de ello es su utilidad para predecir la respuesta a las maniobras de reclutamiento por incremento de PEEP: cuando se objetiva pérdida de aireación difusa, el porcentaje de pulmón *reclutable* es mayor que cuando la pérdida es focal <sup>(168)</sup>. También es útil en el diagnóstico precoz y tratamiento de las complicaciones asociadas al paciente ventilado como en el caso del neumotórax y del derrame pleura, mejorando la seguridad y la eficacia de la toracocentesis <sup>(169)</sup>.

#### **1.7.2.4. TOMOGRAFÍA DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA.**

Diversos estudios confirman que la tomografía de impedancia eléctrica (TIE) permite estimar de manera precisa la distribución del gas durante la respiración espontánea o durante la ventilación mecánica. Es una prueba libre de radiación, no invasiva, que permite monitorizar de manera continua el volumen pulmonar durante la ventilación y guiar la estrategia ventilatoria <sup>(170)</sup>. Detecta diferencias en la ventilación regional permitiendo la monitorización de la heterogeneidad pulmonar debida a la enfermedad, el efecto de las maniobras ventilatorias y medir la efectos fisiológicos de la PEEP y el Vt.

En presencia de un incremento de la masa pulmonar, la oclusión de la vía aérea y el incremento de la presión pleural en las zonas dependientes, origina un cambio en el patrón ventilatorio, predominando la ventilación de las zonas no dependientes del pulmón. Esto es detectable por la TIE, ya que hay un aumento de la permeabilidad de las unidades ventilatorias de las regiones dorsales del pulmón, secundario al Vt. Tanto la PEEP como las maniobras de reclutamiento, aumentan la ventilación dorsal obteniéndose la consecuente mejora en la oxigenación. En contraposición, la ventilación con presiones o Vt elevados, se asocia a un incremento de la ventilación ventral originando señales en la TIE de sobredistensión de las regiones no dependientes del pulmón. También puede utilizarse para calcular el porcentaje de unidades ventilatorias colapsadas o distinguir entre pulmón potencialmente *reclutable* y *no reclutable* <sup>(151)</sup>.

#### **1.7.3. BIOMARCADORES.**

A pesar del gran número de estudios acerca de los biomarcadores en el SDRA, aún no hay ninguno en uso en la práctica clínica <sup>(171)</sup>. No obstante, se están consiguiendo importantes progresos en la materia.

Una de las áreas en las que mayor progreso se ha logrado, es en la identificación de biomarcadores con gran especificidad para el SDRA. Los estudios realizados para encontrar el biomarcador único y específico de lesión pulmonar, que pueda ser utilizado en la práctica clínica para el diagnóstico, valoración de la severidad y pronóstico, no han dado resultado. Sin embargo, los biomarcadores de daño epitelial pulmonar pueden tener la especificidad para la lesión pulmonar aguda que no han mostrado los marcadores inflamatorios inespecíficos. Un ejemplo de ello es el receptor RAGE. A pesar de que se expresa en múltiples localizaciones, en el epitelio pulmonar se expresión es muy elevada <sup>(172)</sup>. Los niveles plasmáticos de la forma soluble del receptor, reflejan la extensión de la lesión epitelial a nivel pulmonar. Según los resultados de los estudios realizados en humanos, niveles elevados del receptor RAGE muestran una fuerte asociación con disfunción del aclaramiento alveolar, siendo indicativo de la severidad de la injuria del epitelio pulmonar <sup>(173)</sup>. También se ha encontrado asociación entre los niveles elevados del receptor y un mal pronóstico, especialmente en pacientes tratados con Vt elevados, disminuyendo con una ventilación protectora <sup>(174)</sup>.

Otro gran progreso conseguido en este campo, es el reconocimiento de que el mejor enfoque en el SDRA es el uso de paneles de biomarcadores que reflejen los múltiples aspectos de la compleja fisiopatología del síndrome, más que un único biomarcador. Con los paneles de biomarcadores se puede conseguir una mejora en el diagnóstico <sup>(175; 176)</sup> y en la predicción de la mortalidad <sup>(177)</sup>.

Los biomarcadores pueden ser también de gran utilidad a pie de cama en la tipificación del fenotipo molecular, reduciendo de esta manera la heterogeneidad típica del síndrome. Los estudios recientes nos indican que el grado de injuria epitelial y endotelial puede ser discretamente dispar según la causa precipitante. Así, encontraremos mayor lesión epitelial en el daño pulmonar primario y mayor lesión endotelial en el daño indirecto pulmonar <sup>(178)</sup>. Otro enfoque de la heterogeneidad es el aportado por Calfee *et al* <sup>(179)</sup>. Identificaron dos endotipos o subfenotipos de SDRA,

basándose en las características clínicas, datos de laboratorio rutinarios y biomarcadores plasmáticos, con grandes diferencias tanto en los resultados clínicos como en la respuesta a tratamiento con PEEP. El subgrupo denominado endotipo 2 hiperinflamatorio, presentaba una tasa mayor de mortalidad, que se reducía con la asignación aleatoria de PEEP elevada; mientras que el endotipo 1 presentaba una mortalidad menor la cual se incrementaba con el uso de PEEP. La mayor diferencia entre estos dos grupos fueron los niveles plasmáticos de diferentes biomarcadores como el receptor TNF-1, IL-8, IL-6 e inhibidor del activador del plasminógeno-1.

#### **1.7.4. BIOPSIA PULMONAR.**

La presencia de DAD es la manifestación de la injuria del revestimiento alveolar y de las células endoteliales, sin ser específica del SDRA <sup>(77)</sup>. En pacientes con SDRA severo según la definición de Berlín <sup>(34)</sup>, únicamente el 58% presentan DAD en la autopsia. La presencia de neumonía con abundantes neutrófilos, fue el hallazgo patológico más frecuentes en los pacientes que cumplían la definición clínica del síndrome y no presentaban DAD <sup>(30; 81; 83)</sup>. En los casos de SDRA persistente no resuelto, el porcentaje de enfermos en los que se encuentran los hallazgos histopatológicos característicos del síndrome, es similar <sup>(180)</sup>. Algo más desconcertante es que el 14% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de la definición de Berlín no presentan lesiones pulmonares en la autopsia <sup>(81)</sup>. Además, su presencia es menos prevalente en la época actual con la implementación de una estrategia ventilatoria protectora.

A pesar de los datos recientes, aún se contemplan dos situaciones en las que los hallazgos histológicos pulmonares pueden ser de utilidad. La primera de ellas es en las fases iniciales del SDRA para diagnosticar una etiología curable cuando los métodos diagnósticos menos invasivos no son concluyentes. En segundo lugar, se contempla la realización de la biopsia pulmonar a finales de la primera semana de evolución del



síndrome con el fin de identificar la fibroproliferación y considerar la corticoterapia en ausencia de infecciones concomitantes<sup>(146)</sup>.

### **1.7.5. VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DEL SDRA.**

En la práctica clínica se puede valorar la progresión del SDRA mediante la medición diaria de la escala LIS<sup>(14)</sup>. Basándose en criterios fisiológicos básicos, la evolución del síndrome puede dividirse en resuelto y no resuelto en función de si se logra reducir la puntuación en la escala LIS al menos 1 punto, o de si se consigue un incremento de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$  mmHg en el séptimo día de evolución.

La medición de biomarcadores en el BAL y en plasma, ha demostrado una fuerte relación causa-efecto entre la persistencia versus reducción de la respuesta inflamatoria tanto sistémica como pulmonar y la progresión versus resolución del SDRA<sup>(181)</sup>. Los pacientes sin mejoría, mantienen una elevación persistente de los niveles de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, marcadores de permeabilidad endotelial y epitelial pulmonar y fibrogénesis tanto en la circulación sistémica como en el BAL<sup>(91; 182)</sup>.

Así mismo, en el caso de SDRA persistente, los pacientes normalmente presentan a nivel histológico una respuesta mal adaptativa pulmonar y una morbi-mortalidad superior<sup>(183)</sup>.

### **1.8. TRATAMIENTO.**

El SDRA es el síndrome en cuidados intensivos sobre el que tenemos la mayor evidencia de que nuestras intervenciones pueden cambiar los resultados. Sabemos que la ventilación mecánica puede causar daño pulmonar<sup>(98; 106; 107)</sup>, relacionándose también

con la aparición de lesiones en órganos remotos <sup>(108)</sup> y contribuyendo a la morbi-mortalidad de los pacientes.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del síndrome nos han ayudado a establecer mejoras sustanciales en el tratamiento. Sabemos que una gran parte del pulmón *distresado* está colapsado, pobremente aireado o sobredistendido, encontrándose el volumen del pulmón normalmente ventilado dramáticamente reducido. Por ello debemos adaptar la ventilación mecánica al tamaño de este pulmón sano, conocido como *baby lung*, con Vt bajos, tratando de evitar así las lesiones secundarias a la ventilación mecánica. El descenso en el Vt, y por tanto de la presión al final de la inspiración, y el incremento en el volumen pulmonar al final de la espiración, reducen el estiramiento al que se ve sometido el pulmón durante la ventilación mecánica. La diferencia entre estos dos parámetros, conocido como presión de distensión o *driving pressure*, se considera actualmente como un estimador clínico del *stress* (presión ejercida en el alveolo por las fuerzas externas) y el *strain* (deformidad alveolar en relación al volumen) y es inversa a la *compliance* pulmonar. Los parámetros ventilatorios se deben programar para que la presión de distensión sea baja, puesto que se asociada a una mejora en la supervivencia <sup>(184)</sup>. La apertura del pulmón colapsado, mediante las maniobras de reclutamiento, disminuyen el *shunt*. Además el pulmón abierto es menos propenso a la inflamación, disminuyéndose igualmente el VILI. Tras el reclutamiento pulmonar, se debe establecer el nivel de PEEP óptima para mantener el pulmón abierto.

El tratamiento del SDRA se inicia con el reconocimiento precoz del cuadro, para lo cual es imprescindible entender sus mecanismos fisiopatológicos. En primer lugar se deben buscar y tratar los factores predisponentes, para reducir su impacto. Especialmente importante es descartar que la causa precipitante no sea una infección, puesto que requieren de tratamiento antibiótico empírico precoz o de cirugía para control del foco séptico, consiguiéndose así una mejora en el pronóstico de los enfermos sépticos <sup>(185)</sup>. Posteriormente se desplegarán el resto de medidas de soporte respiratorio,

tratamiento farmacológico propio del síndrome y prevención de las complicaciones, según sean necesarias acorde a la severidad y evolución del cuadro.

### **1.8.1. MEDIDAS GENERALES.**

#### **1.8.1.1. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES.**

La prevención y tratamiento precoz de la infección es crucial, puesto que representa una causa frecuente de muerte en estos enfermos. En el estudio ALIVE<sup>(62)</sup>, la neumonía y el shock séptico asociado, es la responsable del 66.7% de la mortalidad intra-UCI en los pacientes con SDRA y del 72.2% de la mortalidad hospitalaria.

Cabe señalar que los enfermos con SDRA presentan una incidencia elevada de neumonía nosocomial, que según los últimos estudios se sitúa en torno al 20%<sup>(186)</sup>, con un incremento asociado en la morbi-mortalidad<sup>(187)</sup>. Existen factores de riesgo en estos pacientes que les hacen más susceptibles, tales como la coexistencia con malnutrición e inmunosupresión, la presencia de líquido alveolar que representa un medio de cultivo excelente para las bacterias, la alteración en los sistemas de barrera de defensa pulmonar a nivel de la MAC, por pérdida de su estructura física, y a nivel de la vía aérea, puesto que el tubo orotraqueal impide los mecanismos deglutorios normales<sup>(188)</sup>.

El diagnóstico de la neumonía nosocomial no es sencillo, dadas las alteraciones radiológicas que presentan estos enfermos y la frecuente colonización del tracto respiratorio<sup>(189)</sup>. Se debe sospechar si, tras 48 horas de ingreso, existe un nuevo infiltrado radiológico en la radiografía de tórax, fiebre sin otra causa que no justifique, neutrofilia o neutropenia y al menos uno de los siguientes: secreciones purulentas, empeoramiento de los síntomas respiratorios, auscultación sugestiva o deterioro gasométrico.

Ante la sospecha clínica, e idealmente tras la toma de una muestra respiratoria, el tratamiento de la neumonía nosocomial consiste en el inicio precoz de antibioterapia de amplio espectro ajustada a la microbiología de cada hospital y a las colonizaciones del paciente <sup>(186; 190)</sup>. En cuanto a la prevención de la neumonía nosocomial, son varias las medidas preventivas que se recomiendan: posición elevada de la cabeza a 30-45°, uso de nutrición enteral, cuidado y limpieza de la cavidad oral con clorhexidina, aspiración subglótica continua de secreciones respiratorias, evitar el uso innecesario de antibióticos, destete precoz de la ventilación mecánica, evitar la sobredación, evitar cambios innecesarios en los circuitos del respirador, uso de dispositivos de aspiración cerrada, descontaminación intestinal selectiva <sup>(188; 191; 192; 193)</sup>.

#### **1.8.1.2. SEDACIÓN.**

Los pacientes en ventilación mecánica suelen precisar de sedantes y analgésicos para mejorar la tolerancia a la misma, disminuyendo así el consumo de oxígeno y la actividad simpaticomimética <sup>(194)</sup>.

Pueden experimentar dolor por numerosas causas, como son la presencia del tubo orotraqueal, la aspiración de secreciones, la inmovilización prolongada o en relación a la causa precipitante. Es imprescindible su tratamiento, puesto que ha demostrado disminuir las consecuencias desfavorables del dolor, como son el aumento de la actividad simpaticomimética, la isquemia miocárdica, el delirium, el hipercatabolismo o la privación de sueño <sup>(194)</sup>.

En estos enfermos son frecuentes también los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad producida por la situación clínica o el aislamiento, la agitación psicomotriz, la depresión o el estrés postraumático que requieren de tratamiento sedante <sup>(195)</sup>.

Por todo ello no es discutible la necesidad de la sedo-analgesia en el paciente con SDRA. Se recomienda su uso mediante protocolos que contemplen el ajuste diario de la dosis, individualizada a cada paciente dependiendo de su demanda y su situación clínica; retirada diaria de la sedación según unos criterios de estabilidad para valorar la necesidad de la misma; titular la dosis y evitar la sobredosificación y uso de escalas de dolor para asegurar un buen confort analgésico. El uso de protocolos de sedación ha demostrado disminuir el tiempo de ventilación mecánica y la estancia en UCI<sup>(194; 196)</sup>.

### **1.8.1.3. SOPORTE NUTRICIONAL.**

El SDRA se caracteriza por una respuesta proinflamatoria asociada a hipercatabolismo que puede conducir a un déficit nutricional significativo, lo que se asocia a un peor pronóstico<sup>(197)</sup>. El soporte nutricional es necesario para prevenir el déficit calórico, la malnutrición, la pérdida de masa muscular y el deterioro de la musculatura respiratoria. La administración precoz de nutrición enteral se asocia a la modulación del estrés y de la respuesta inmune, atenuando la severidad de la enfermedad<sup>(198)</sup>.

El objetivo nutricional del paciente crítico es un adecuado aporte calórico, evitando tanto la desnutrición como la sobrealimentación<sup>(199)</sup>. Las implicaciones metabólicas características del SDRA, posiciona a estos pacientes en alto riesgo de sufrir complicaciones asociadas a un aporte calórico incorrecto. Los efectos deletéreos del bajo aporte calórico, que implican una reducción de la fuerza de la musculatura respiratoria y por lo tanto del impulso respiratorio, pueden conllevar a un fracaso en el destete de la ventilación mecánica; también se asocia a inmunosupresión, pobre cicatrización de las heridas y aumento de las infecciones nosocomiales. No debemos obviar que el alto aporte calórico tampoco es beneficioso. Se asocia a hipercapnia que puede retrasar el destete de la ventilación mecánica, exacerba la hiperglucemia de estrés, aumenta el riesgo de infección y retrasa la cicatrización.

La nutrición enteral precoz es importante para alcanzar resultados clínicos beneficiosos. Una vez que el paciente se ha resucitado mediante aporte de fluidos y se encuentra estable hemodinámicamente, se debe iniciar el soporte nutricional artificial en las primeras 24-48 horas y alcanzar el objetivo calórico en las siguientes 48-72 horas. El inicio precoz del soporte nutricional se asocia con reducción de la permeabilidad gastrointestinal, reducción de la activación y liberación de citoquinas inflamatorias, disminución de la morbi-mortalidad infecciosa y menor estancia hospitalaria<sup>(198; 200; 201)</sup>.

El SDRA se caracteriza por la producción persistente de radicales libres de oxígeno y mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico, implicados en la inflamación pulmonar, la formación de edema y el daño alveolar difuso. Una dieta enriquecida con ácido eicosapentanoico y linolénico se ha visto que modifica la disponibilidad de ácido araquidónico a los tejidos y fosfolípidos celulares, estimulando la producción de eicosanoides proinflamatorios a partir del ácido araquidónico. Adicionalmente, el ácido eicosapentanoico cambia la producción de las citoquinas proinflamatorias, aumentando la producción de las citoquinas con menor poder proinflamatorio y disminuyendo la formación de las citoquinas altamente proinflamatorias. El ácido linolénico se metaboliza en prostaglandina E-1, un potente vasodilatador de la circulación sistémica y pulmonar. Consecuentemente, la combinación de ácido eicosapentanoico y linolénico puede reducir la respuesta inflamatoria pulmonar, producir vasodilatación mejorando la oxigenación<sup>(202; 203; 204; 205)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que una dieta rica en ácidos grasos omega-3, específicamente el ácido eicosapentanoico y linolénico, y antioxidantes puede prevenir la lesión celular oxidativa, modificando la respuesta metabólica causada por el estrés y modular tanto la inmunidad como la inflamación<sup>(202; 203; 204; 205)</sup>. Este soporte nutricional ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes con SDRA secundario a sepsis severa o shock séptico, con una reducción de la mortalidad, mejora en la oxigenación y ventilación, reducción en los días de ventilación mecánica y de estancia

en UCI, reducción significativa en la aparición de nuevos fallos orgánicos y disminución de la morbilidad y la mortalidad<sup>(206; 207; 208)</sup>. Por el contrario, las fórmulas especiales ricas en grasa y bajas en carbohidratos, diseñadas para modificar el coeficiente respiratorio, reduciendo la producción de CO<sub>2</sub>, no se recomiendan de rutina en el paciente crítico con fallo respiratorio<sup>(198)</sup>.

### **1.8.1.4. CONTROL DE LA GLUCEMIA.**

En la última década se han realizado diferentes estudios que avalan el control estricto de la glucemia capilar en el paciente crítico. Un control estricto de la glucemia se ha relacionado menor tasa de fracaso renal, reducción de los días en ventilación mecánica, menor tiempo de destete, disminución de la estancia en UCI y hospitalaria tanto en el paciente médico como en el paciente quirúrgico. Además, en el caso del paciente quirúrgico, se ha observado también menor incidencia de polineuropatía, disminución de los requerimientos transfusionales, disminución de los episodios de bacteriemia y reducción de la mortalidad<sup>(209; 210)</sup>. Por el contrario en el meta-análisis realizado por Wiener *et al*<sup>(211)</sup> concluyen que un control estricto de la glucemia no se asocia con una disminución de la mortalidad, encontrando un mayor número de episodios de hipoglucemia.

### **1.8.1.5. MANEJO HEMODINÁMICO Y DE FLUIDOS.**

El SDRA se asocia frecuentemente con inestabilidad hemodinámica. Se estima que más del 60% de los pacientes presenta fallo hemodinámico con requerimiento de soporte vasoactivo<sup>(212)</sup>. El fallo circulatorio aparece de manera constante como el principal factor asociado a la mortalidad. En el SDRA, el *shock* es consecuencia de la hipertensión pulmonar secundaria a la microtrombosis, la remodelación arterial y la vasoconstricción asociada a la hipoxia, la acidosis y los mediadores inflamatorios; de los efectos deletéreos de la ventilación mecánica en la funcionalidad del corazón

derecho; del aumento de la demanda de los tejidos inducida por la sepsis en presencia de fallo hemodinámico. Los pacientes también pueden desarrollar *shock* por disfunción ventricular izquierda debido a una cardiopatía crónica<sup>(213)</sup>.

Los efectos hemodinámicos de la ventilación mecánica<sup>(213)</sup> son debidos principalmente a los cambios en la presión pleural (Ppl) y en la presión transpulmonar (Ptp), definida como la diferencia entre la presión alveolar y la presión intratorácica. A diferencia de la circulación sistémica, la vasculatura pulmonar está rodeada por la Ppl, que varía a lo largo del ciclo respiratorio. Los cambios en la Ppl afectan a la precarga del ventrículo derecho y a la postcarga del ventrículo izquierdo mientras que los cambios en la Ptp afectan a la postcarga del ventrículo derecho y a la precarga del izquierdo<sup>(214)</sup>. El incremento de la Ppl que se observa con la presión positiva en la vía aérea, produce un descenso de la postcarga del ventrículo izquierdo con escaso beneficio en el gasto cardíaco, puesto que simultáneamente disminuye el retorno venoso. La caída en la Ppl tiende a disminuir la presión arterial sistémica durante la espiración. Debido a que el gradiente de presión del reservorio venoso al corazón es únicamente de 4-8 mmHg, pequeños cambios en la Ppl pueden ejercer efectos relativamente grandes en el gasto cardíaco. En presencia de PEEP, el retorno venoso se ve disminuido durante todo el ciclo respiratorio. En sujetos sanos, alrededor del 50% de los cambios en la presión alveolar se transmiten a la Ppl. El pulmón enfermo es más rígido, y por lo tanto la presión se transmite en una menor proporción. En las regiones pulmonares con una relación West 1 y 2, en las que la Ppl es superior a la presión de la arteria pulmonar, la presión alveolar se convierte en la postcarga del ventrículo derecho, incrementándola considerablemente<sup>(215)</sup>. Esto puede conducir a un daño ventricular derecho, puesto que es más sensible a los cambios de postcarga que a las variaciones en la precarga. El pulmón dañado no mantiene la capacidad para acomodar el flujo sanguíneo debido a la inflamación, la consolidación, el colapso vascular y la microtrombosis, mientras que la membrana de intercambio gaseoso responde a la presión hidrostática transmural<sup>(216)</sup>. Debido a que una gran proporción de la resistencia vascular pulmonar total se disipa a través de la microvasculatura, el aumento del flujo



sanguíneo durante el SDRA acentúa la filtración de fluido. Durante la ventilación mecánica, tanto el Vt como la PEEP aumentan las resistencias vasculares pulmonares y la Ppl de manera directamente proporcional a su efecto en la presión media de la vía aérea<sup>(217)</sup>. El incremento de la presión en la vía aérea distiende las unidades alveolares abiertas produciendo la oclusión de la microvasculatura. El reclutamiento de unidades alveolares, limita la sobredistensión y mejora la resistencia vascular. Los cambios dinámicos en la presión vascular pueden contribuir al daño pulmonar. El aumento de la presión precapilar intensifica el VILI al igual que el descenso de la presión postcapilar si la presión precapilar se mantiene constante<sup>(218)</sup>.

Con el fin de optimizar la perfusión, mejorar el intercambio gaseoso y minimizar el riesgo de VILI, la monitorización hemodinámica es de suma importancia en los pacientes con SDRA.

La canalización de una vía arterial permite una monitorización dinámica de la presión sanguínea y de la variación de la presión de pulso. Cuando se observa y se interpreta correctamente, la variación de la presión de pulso puede ser un buen predictor de los pacientes que serán respondedores a la administración de fluidos<sup>(219)</sup>. No es valorable en caso de respiración espontánea, Vt bajos y baja *compliance* pulmonar, condiciones todas ellas frecuentes en el paciente con SDRA. Sin embargo, si la variación del pulso es alta, a pesar de que la *compliance* y el Vt sean bajos, el paciente probablemente sea respondedor al aumento de la precarga, consiguiéndose un aumento del gasto cardiaco mediante la administración de fluidos<sup>(220)</sup>, y disminuyendo con el incremento de PEEP. En ocasiones, la presencia de una variación de pulso elevada se asocia al fallo severo del ventrículo derecho, respondiendo al descenso de la postcarga del mismo más que a la administración de fluidos.

La presión venosa central es un mal predictor de los pacientes respondedores a volumen, siendo útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento del ventrículo derecho.

El ecocardiograma nos permite obtener información acerca de las dimensiones y la funcionalidad ventricular, nos permite valorar los cambios en el gasto cardiaco en respuesta a la terapéutica y nos permite valorar el estado de volemia a través del comportamiento de la vena cava durante el ciclo respiratorio. Especialmente relevantes la valoración del ventrículo derecho en los pacientes con SDRA, puesto que su disfunción es frecuente y normalmente secundaria al aumento de la postcarga. La presentación más severa de la disfunción ventricular derecha es el *cor pulmonale* agudo, cuya incidencia alcanza el 20-25% y se asocia a un incremento de la mortalidad. Los factores de riesgo para su desarrollo son el SDRA secundario a neumonía, baja *compliance* pulmonar, *driving pressure* elevada y la presencia de hipoxemia e hipercapnia severas<sup>(212)</sup>.

En pacientes con SDRA severo o secundario a etiología infecciosa que no responden al tratamiento inicial, se debe considerar la monitorización hemodinámica invasiva mediante el catéter de arteria pulmonar o los sistemas de termodilución transpulmonar<sup>(213)</sup>.

En cuanto al manejo de fluidos hay dos puntos claves en los pacientes con SDRA: determinar si la perfusión tisular es adecuada y descartar la presencia de *cor pulmonale* agudo.

Para asegurar una adecuada volemia intravascular o precarga existen tres métodos: la valoración mediante ultrasonidos del tamaño de la vena cava inferior y sus variaciones dinámicas, observar la variación en la presión del pulso y la monitorización

de la respuesta de la presión venosa central a la terapéutica. El ritmo de diuresis y la acidosis metabólica son también índices clínicos de la perfusión tisular.

La resucitación volumétrica debe realizar con fluidos isotónicos. La evidencia sobre la resucitación con coloides o albúmina, persiguiendo el aumento de la presión oncótica en los capilares pulmonares, es controvertida, reportándose desde un aumento en la mortalidad a la ausencia de efecto significativo sobre ella<sup>(221; 222)</sup>. Sabemos que en el SDRA la formación de edema alveolar es debido al aumento de la permeabilidad capilar, por lo tanto es posible que tanto la albúmina como los coloides se redistribuyan a ambos lados de la membrana alveolo-capilar, con la consiguiente pérdida o disminución del efecto deseado. Esto explicaría mejoría transitoria en la oxigenación encontrada por algunos autores, como Kuper *et al*<sup>(223)</sup>, quienes observan una mejoría no significativa en la oxigenación primeras 4 horas tras la administración intravenosa de albúmina pacientes con SDRA y sepsis severa.

En cualquier caso, el aporte volumétrico debe administrarse de manera cautelosa, puesto que puede producir un deterioro en la oxigenación al aumentar cuantitativamente el edema pulmonar, pudiendo precipitar *cor pulmonale* como resultado de las propiedades específicas del ventrículo derecho ante esta situación de incremento de postcarga<sup>(224)</sup>. Diversos estudios experimentales a cerca el fallo ventricular derecho secundario a la obstrucción de la circulación pulmonar, encuentran un efecto deletéreo sobre el gasto cardiaco, la presión arterial y la función del ventrículo derecho al comparar la sobrecarga hídrica con el uso de norepinefrina<sup>(225)</sup>. Además, el fallo ventricular derecho es el principal factor limitante de la eficacia de la administración de fluidos en la restauración de la perfusión<sup>(226)</sup>.

Finalmente, en 2006 se realiza el estudio FACTT<sup>(227)</sup> en pacientes con SDRA que no requieren vasopresores, comparándose dos estrategias de administración de volumen, una conservadora o restrictiva y otra liberal. Los pacientes manejados con

estrategia conservadora mostraron menor tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI sin aumento del número de órganos fracasados. En cuanto a los parámetros respiratorios, también fueron mejores en el grupo de manejo conservador con mejores índices de oxigenación, mejor puntuación en las escalas de daño pulmonar y con valores de presión meseta inferiores.

Una vez se ha asegurado un volumen intravascular adecuado, se debe buscar la presencia de *cor pulmonale* agudo. En su manejo, es prioritario soportar adecuadamente al ventrículo derecho. Una vez repleccionado el paciente, promover la administración de volumen es ineficaz e incluso deletéreo. La norepinefrina mejora significativamente la función del ventrículo derecho al restaurar la presión arterial media y el suministro de sangre al ventrículo, especialmente cuando su deterioro es secundario al aumento del estrés de la pared ventricular. La aplicación de una estrategia ventilatoria cuyo objetivo sea disminuir la sobrecarga del ventrículo derecho es el punto clave del manejo hemodinámico. La sobrecarga del ventrículo derecho en el SDRA se relaciona con el *desreclutamiento* pulmonar <sup>(228)</sup>, la *sobredistensión* pulmonar <sup>(229)</sup> y con la vasoconstricción pulmonar secundaria a la hipoxia y la hipercapnia <sup>(230; 231)</sup>, todo ello fuertemente relacionado con la modalidad ventilatoria programada. Puesto que el fallo ventricular derecho se asocia de manera independiente a un peor pronóstico, la estrategia ventilatoria debería promover la función cardíaca y limitar los potenciales efectos adversos de la misma. Se debe buscar el nivel de PEEP óptimo para conseguir reclutamiento pulmonar evitando la *sobredistensión* <sup>(228)</sup>. Deben obviarse las modalidades respiratorias que originen altas presiones medias en la vía aérea. La respiración espontánea vigorosa, aumenta la presión transvascular y en consecuencia, la formación de edema pulmonar, por lo que es recomendable evitarlas, al igual que las asincronías con el respirador, ya que potencialmente puede empeorar la circulación pulmonar y la función del ventrículo derecho <sup>(232)</sup>.

### 1.8.2. VENTILACIÓN MECÁNICA PROTECTORA.

La ventilación mecánica constituye la piedra angular del tratamiento del SDRA, ya que permite el soporte respiratorio mientras que la enfermedad causante del síndrome es tratada y se recupera la función pulmonar. Engloba diferentes modos y maniobras ventilatorias cuyo objetivo es mejorar la superficie efectiva de intercambio gaseoso. Es una medida sintomática que nos permite suministrar el aporte de oxígeno necesario para corregir la hipoxia y restaurar la adecuada oxigenación tisular, contribuye a la eliminación de  $\text{CO}_2$ , proporciona descanso de la musculatura respiratoria, disminuye el trabajo respiratorio y permite la apertura de unidades ventilatorias colapsadas, participando así en la estabilidad alveolar. Dependiendo de cómo se programe, puede actuar sobre la fisiopatología del síndrome disminuyendo la formación de edema y aumentando el aclaramiento del mismo.

El pulmón *distresado* presenta una severa disminución de la *compliance* pulmonar, lo que le resta capacidad elástica al pulmón. Disminuyen el número de unidades funcionales que se pueden ventilar, encontrándose las restantes al límite de su capacidad elástica. La tensión superficial, modificada por la presencia de surfactante pulmonar, permite la insuflación y vaciamiento alveolar a presiones similares en condiciones normales. Por el contrario, el pulmón enfermo se caracteriza por una desviación a la derecha de la curva presión-volumen, lo que se traduce en un aumento del trabajo respiratorio para un mismo volumen. Las características mecánicas de las unidades ventilatorias no son iguales, incrementándose estas diferencias en el SDRA por las variaciones regionales de la  $P_{pl}$  y  $P_{tp}$  generadas por la interacción de la pared torácica con el pulmón enfermo, por el peso de las estructuras mediastínicas y por el peso del pulmón edematoso sobre las zonas pulmonares no dependientes. Por lo tanto, para una misma presión en la vía aérea, existen unas unidades funcionales aireadas y otras colapsadas, variando también el grado de insuflación de cada unidad en función de la  $P_{tp}$  que se requiera para distenderla. Esto explica por qué, a un mismo nivel de presión, determinadas unidades pueden encontrarse sobredistendidas mientras que otras

mantienen en la relación presión-volumen óptima. La pérdida de surfactante pulmonar y el colapso alveolar no es homogéneo en el pulmón enfermo, variando incluso en un mismo paciente entre las diferentes regiones pulmonares e, incluso, a lo largo de la evolución del episodio. Esto produce un aumento en la heterogeneidad de la mecánica pulmonar en el paciente con SDRA <sup>(233)</sup>.

A nivel microscópico, existen unidades funcionales pulmonares colapsadas que se pueden clasificar en dos tipos, según sea su mecanismo de producción, y que coexisten en el pulmón enfermo. Por un lado encontraremos las atelectasias secundarias a la compresión por el resto del parénquima pulmonar, las cuales requieren niveles bajos de Ptp para abrirse. El otro tipo de colapso alveolar se genera por reabsorción del gas intra-alveolar, requiriendo mayor presión para reabrirse. En los pacientes con SDRA severo, pueden llegar a necesitarse presiones muy elevadas, de hasta 60 mmHg, para lograr la reapertura de todas las unidades ventilatorias. Esto es debido a las altas concentraciones de oxígeno en las zonas poco aireadas, que favorece la reabsorción del gas alveolar; al incremento del peso pulmonar; a la existencia de áreas de fibrosis y la presencia de edema alveolar, que dificulta la re-expansión alveolar <sup>(233)</sup>.

No debemos olvidar que la afectación topográfica pulmonar en el SDRA es heterogénea. El pulmón no aireado constituye las zonas dependientes, que se correlacionan con el grado de hipoxemia, *shunt* intrapulmonar e hipertensión arterial pulmonar. El tamaño del pulmón sano es pequeño, relacionándose con la severidad del cuadro y con la *compliance* del sistema respiratorio. Es en este *baby lung*, donde se va a producir primariamente el intercambio gaseoso <sup>(234)</sup>.

El uso de Vt altos y presiones de distensión elevadas en el pulmón con SDRA es considerado inaceptable en la práctica clínica actual, puesto que la evidencia científica ha demostrado que aumenta tanto la inflamación pulmonar como el biotrauma, empeorando así la morbi-mortalidad de los pacientes. Fue en el año 2000, con la

publicación del estudio clínico del ADRS Network <sup>(8)</sup>, cuando se produjo un cambio en la estrategia ventilatoria empleada en los pacientes con SDRA. El estudio, multicéntrico y randomizado, comparaba la ventilación con Vt tradicionales (12 ml/kg de peso ideal) frente a la ventilación con Vt bajos (6 ml/kg peso ideal). Se demostró una disminución significativa en la mortalidad a los 28 días, con un incremento de los días libres de ventilación mecánica y fallo multiorgánico en los pacientes ventilados con Vt bajos. Reportó también un retraso en la resolución de la respuesta inflamatoria en los enfermos ventilados con Vt altos. A pesar de la fuerte evidencia científica, llama la atención los datos arrojados por el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, en el que se reporta que el 35,1% de los pacientes con SDRA reciben un Vt superior a ml/kg peso ideal

La necesidad de reducir el Vt produce hipoventilación, lo que requiere aceptar cierto grado de hipercapnia, concepto conocido como *hipercapnia permisiva*. Generalmente, cuando es moderada, se tolera bien e incluso puede tener efectos beneficiosos <sup>(8; 235)</sup>.

Por tanto, el concepto de ventilación mecánica protectora supone encontrar el balance entre abrir la máximas unidades ventilatorias posibles y mantenerlas abiertas para soportar la oxigenación y conseguir una ventilación lo más suave posible que minimice el daño pulmonar y garantice la eliminación de CO<sub>2</sub> para mantener el equilibrio del pH sanguíneo.

La ventilación con Vt de 6 ml/kg peso ideal ha sido ampliamente aceptada en la comunidad científica, a pesar de lo cual. El peso real del enfermo se sustituyó por el peso ideal con el fin de mejorar el ajuste del Vt al tamaño pulmonar. Sin embargo, incluso con este Vt, se ha descrito sobredistensión de las zonas no dependientes del pulmón <sup>(236)</sup>, por lo que este enfoque no funciona de manera óptima en el SDRA. Fisiológicamente es más correcto referirnos al volumen de gas del *baby lung* en lugar de al peso del enfermo, puesto que refleja mejor su distorsión durante la ventilación. De

hecho, el *strain* se define como el ratio entre el  $V_t$  y el volumen de gas basal del *baby lung*. Consecuentemente, una estrategia ventilatoria más segura debería considerar el tamaño del *baby lung* en lugar del peso del paciente<sup>(139; 237)</sup>. Recientemente, el análisis post hoc de 3562 pacientes con SDRA incluidos en nueve estudios previos randomizados<sup>(184)</sup>, compara el valor predictivo relativo del  $V_t$  adaptado a la *compliance* pulmonar estimada con el  $V_t$  normalizado al peso ideal. Los resultados sugieren que la *compliance*, indicador del tamaño del *baby lung*, es mejor parámetro que el peso ideal al adaptar el  $V_t$  para evitar un *strain* excesivo. El mismo razonamiento se puede aplicar al *stress*, el cual se desarrolla dentro de las estructuras pulmonares para contrarrestar la Ppt aplicada. Por lo tanto, el *stress* equivale a la Ppt (con signo contrario). El sustituto ampliamente aceptado para el *stress* es la presión meseta en la vía aérea, y su límite sugerido es 30 cmH<sub>2</sub>O<sup>(238)</sup>. Un análisis simple de la relación entre la Ppt y la presión en la vía aérea muestra como este límite sugerido es cuestionable, puesto que para una misma presión en la vía aérea, la Ppt puede variar ampliamente dependiendo de la elastancia de la pared torácica y del sistema respiratorio. Existe evidencia que sugiere que valores incluso menores de 30 cmH<sub>2</sub>O pueden causar daño pulmonar, puesto que con este nivel de presión el *baby lung* se encuentra cercano a su capacidad pulmonar total o por encima de ella<sup>(139; 239)</sup>.

Consecuentemente debemos considerar que, para un determinado  $V_t$ , el *strain* y el *stress* dependen del tamaño del *baby lung*, que también determinará la *compliance* tisular siendo un indicador directo de las propiedades mecánicas del pulmón con SDRA. Este nuevo concepto del *baby lung* puede ayudarnos a entender e implementar una ventilación mecánica más protectora aún, adaptándola a las diferentes etapas evolutivas del SDRA.



### 1.8.3. PRESIÓN POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN: PEEP.

La presión positiva al final de la espiración o PEEP en los pacientes en ventilación mecánica, se define como la presión existente en la vía aérea al final de una espiración pasiva, mantenida de forma artificial y mediante la presurización del circuito del ventilador. Es una terapia que puede asociarse a cualquier modo de ventilación mecánica, ya sea asistida o espontánea.

En la década de los sesenta Ashbaugh *et al* <sup>(13)</sup> demostró que, en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto, la aplicación de PEEP en la ventilación mecánica disminuía el grado de hipoxemia y de cianosis. Tras ellos, son numerosos los estudios que demostraron la mejoría de la PaO<sub>2</sub> arterial con el uso de PEEP en pacientes con lesión pulmonar aguda.

La aplicación de PEEP cuenta con numerosos efectos beneficiosos. Al reclutar volumen pulmonar, aumenta la presión arterial de oxígeno, disminuye el *shunt* intrapulmonar, la diferencia de la presión alveolo-arterial de oxígeno y la diferencia del contenido arterio-venoso de oxígeno. Estabiliza las unidades alveolares aireadas, aumentando la superficie para el intercambio gaseoso, previniendo la formación de atelectasias y disminuyendo el riesgo de VILI por atelectrauma. Mejora la *compliance* pulmonar y disminuye el trabajo respiratorio. Al permitir el descenso de la FiO<sub>2</sub>, disminuir los requerimientos de oxígeno y el riesgo de toxicidad asociada <sup>(240)</sup>.

Se han propuesto diferentes mecanismos mediante los cuales la PEEP mejora la función pulmonar y el intercambio gaseoso. La aplicación de PEEP aumenta la capacidad funcional residual mediante la distensión de los alveolos aireados, al impedir el colapso alveolar durante la espiración y al reclutar alveolos colapsados. Este reclutamiento alveolar además va a desviar la curva presión–volumen (curva P-V) hacia una zona más compliante. La PEEP va a producir redistribución del agua extravascular

ya que, al aumentar la presión intra-alveolar, el fluido se va a mover desde el espacio intersticial de los vasos alveolares hacia el espacio intersticial alrededor de los vasos extraalveolares. Por último, la PEEP mejora el cociente ventilación/perfusión, al reabrir alveolos colapsados, disminuyendo así el *shunt* intrapulmonar. Por contra, puede producir sobredistensión de los alveolos aireados, con la consiguiente compresión capilar, generando zonas de ventilación de espacio muerto<sup>(241)</sup>.

El volumen pulmonar total, aquel formado por tejido y aire, influye en la apertura o sobredistensión alveolar con la aplicación de PEEP. Puesto que la afectación del SDRA en el pulmón es heterogénea, vamos a encontrar zonas en las que predomina la atelectasia por compresión y zonas en las que predomina la atelectasia por inflamación. En las atelectasias por compresión, el pulmón no aireado no presenta aumento de volumen tisular, por lo que el volumen total se encuentra disminuido. Estas son las zonas pulmonares fácilmente *reclutables*. Por contra, en las zonas pulmonares en las que predomina la atelectasia por inflamación, el pulmón no aireado presenta aumento del tejido tisular por edema alveolar e intersticial, material proteináceo, células inflamatorias y detritus. Debido a ello, el volumen pulmonar total esta respetado. Estas son las zonas pulmonares difícilmente *reclutables*, en las que se produce sobredistensión alveolar. Por tanto, a menor volumen pulmonar total, mayor grado de reclutamiento podemos lograr con la aplicación de PEEP<sup>(242)</sup>.

La topografía de la lesión también influye. Los pacientes con afectación focal presentan menor reclutamiento alveolar con la aplicación de PEEP, sobredistendiéndose las áreas previamente aireadas, mientras que los pacientes con una afectación difusa presentan mayor reclutamiento alveolar con menor sobredistensión del pulmón aireado<sup>(243)</sup>.

Se han propuesto diferentes maneras para seleccionar el nivel de PEEP adecuado, aunque ninguno ha demostrado un beneficio clínico en cuando a disminución

de la mortalidad. La PEEP ideal en pacientes con SDRA, es aquella capaz de reclutar el mayor número de unidades alveolares sin producir sobredistensión pulmonar, alteraciones hemodinámicas o alteraciones globales o regionales del balance de oxígeno<sup>(244)</sup>. Los diferentes modos de determinar la PEEP ideal coinciden en que debe de ser lo suficientemente elevada como para vencer la presión hidrostática producida por el edema pulmonar en las zonas dependientes del pulmón, permitiendo el reclutamiento alveolar<sup>(245)</sup>.

Hay diversos estudios que intentan determinar si una estrategia ventilatoria con niveles altos de PEEP se asocia a mejores resultados que una estrategia con niveles bajos de PEEP. Amato *et al*<sup>(9)</sup> realizan un estudio comparado Vt bajos frente a Vt tradicionales, siendo el nivel de PEEP significativamente superior en el grupo de Vt bajos, lo que se asociaba a una menor mortalidad. De manera similar, Villar *et al*<sup>(246)</sup> compararon Vt bajos y PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O por encima del punto de inflexión inferior de la curva P-V, frente a Vt altos y PEEP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O. Encontraron que, en el grupo de Vt bajos, el nivel de PEEP era significativamente mayor y la mortalidad menor. Ranieri *et al*<sup>(107)</sup>, tras aplicar una estrategia ventilatoria similar, encontraron una atenuación de la respuesta inflamatoria en los pacientes ventilados con menor Vt y mayor PEEP. En ninguno de estos tres estudios se puede atribuir los resultados observados a la aplicación de PEEP exclusivamente.

Por ello, el grupo ARDS Network desarrolló el estudio ALVEOLI<sup>(247)</sup>, en el que comparan niveles de PEEP altos frente a bajos, manteniendo en ambos grupos el mismo Vt. No se demostró que existieran diferencias significativas ni en la mortalidad ni en los días de ventilación mecánica. En el meta-análisis realizado por Oben *et al*<sup>(248)</sup> se concluye que, en los pacientes con PEEP alta, puede existir una pequeña pero significativa reducción de la mortalidad, y que los efectos de la PEEP alta son superiores en los pacientes que presentan puntuaciones mayores en las escalas de severidad de la UCI.

En resumen y según la evidencia existente, los pacientes con lesión pulmonar menos severa se podrían manejar con PEEP baja, mientras que en los pacientes con SDRA severo e hipoxemia refractaria serían recomendables niveles altos de PEEP. Es recomendable la monitorización de la PEEP según los bucles de presión-volumen o el índice de estrés para evitar los efectos deletéreos hemodinámicos o pulmonares. El índice de estrés (IS) <sup>(249)</sup> se basa en la morfología de la curva de presión del respirador durante la ventilación volumétrica con un flujo inspiratorio constante. Si la curva es convexa ( $IS < 1$ ), sugiere un descenso continuo de la elastancia y reclutamiento intra-tidal. Si la curva es recta ( $IS = 1$ ), sugiere ausencia de variación en la elastancia. Si la curva es cóncava ( $IS > 1$ ), sugiere un incremento continuo de la elastancia y sobredistensión.

Sorprendentemente, en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, la PEEP utilizada en la práctica clínica es relativamente baja, recibiendo el 82,6% de los pacientes una PEEP inferior a 12 cmH<sub>2</sub>O. No se encontró relación entre la PEEP y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ni la FiO<sub>2</sub>, mientras que si había una relación inversa entre la FiO<sub>2</sub> y la saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), sugiriendo que los clínicos usan la FiO<sub>2</sub> para tratar la hipoxemia.

#### **1.8.4. TERAPIAS COADYUVANTES.**

Algunos pacientes con SDRA desarrollan hipoxemia refractaria siendo la ventilación mecánica incapaz de mantener un adecuado intercambio gaseoso a pesar de usar fracciones inspiradas de oxígeno elevadas y altos niveles de PEEP <sup>(2)</sup>. Hoy en día constituye una causa infrecuente de muerte, suponiendo < 15% de las muertes en los pacientes con SDRA <sup>(64)</sup>. No existe una definición estandarizada. En la mayoría de los artículos, se considera que la para la hipoxemia refractaria es aquella insuficiencia respiratoria aguda que, bajo medidas neumoprotectoras, mantiene persistentemente una PaO<sub>2</sub><70 mmHg con FiO<sub>2</sub> de 0,8-1 y PEEP > 10 cmH<sub>2</sub>O durante más de 12-24 horas o una presión meseta > 30 mmHg <sup>(250; 251)</sup>.

Las terapias coadyuvantes representan las intervenciones terapéuticas asociadas a la ventilación mecánica utilizadas para mejorar el intercambio gaseoso o mejorar la *compliance* pulmonar manteniendo una ventilación mecánica protectora.

### **1.8.4.1. RECLUTAMIENTO ALVEOLAR: PULMÓN ABIERTO.**

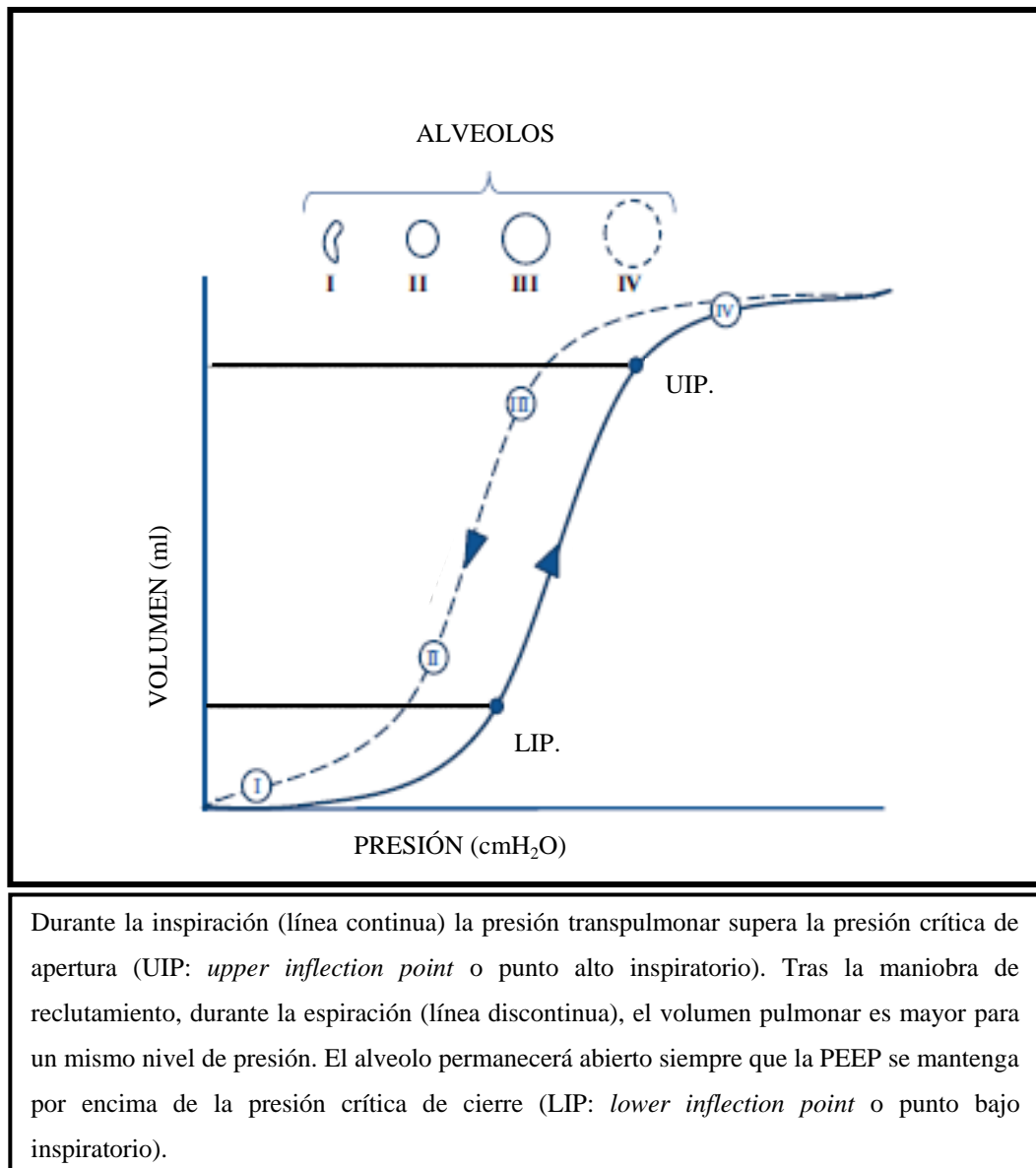
Una maniobra de reclutamiento es el proceso mediante el cual se induce un incremento transitorio de manera intencionado en la presión transpulmonar con el objetivo de reabrir los alveolos colapsados o pobremente aireados, aumentando así la capacidad funcional residual (CFR). El beneficio inmediato esperado es la mejora en la oxigenación, tras la optimización del intercambio gaseoso, y en la *compliance* del sistema respiratorio <sup>(252)</sup>.

Recordemos brevemente las características de la curva P-V. Los alveolos presentan resistencia a la insuflación inicial, cuando se encuentran totalmente colapsados. Cuando se encuentran ligeramente aireados, esta dificultad desaparece. El punto en el que este cambio se produce se llama presión crítica de apertura (PCA). Los alveolos no se colapsan inmediatamente al liberar la presión, sino que mantienen cierto volumen en su interior, debido en parte al surfactante pulmonar, hasta que la presión en su interior es muy baja produciéndose el colapso de los mismos. El punto en el que se produce el colapso de los alveolos es la presión crítica de cierre (PCC) <sup>(240)</sup>.

Durante la maniobra de reclutamiento, la Ppt debería superar la PCA de una proporción sustancial de alveolos colapsados. Una vez que estos alveolos se han reabierto, es necesaria una presión para evitar que se vuelvan a colapsar. Esta presión es menor que la requerida para la apertura de las unidades alveolares cerradas debido a que, durante la deflación, se alcanza mayor volumen pulmonar con un determinado nivel de presión. Esta diferencia en la curva P-V durante la inspiración y la espiración

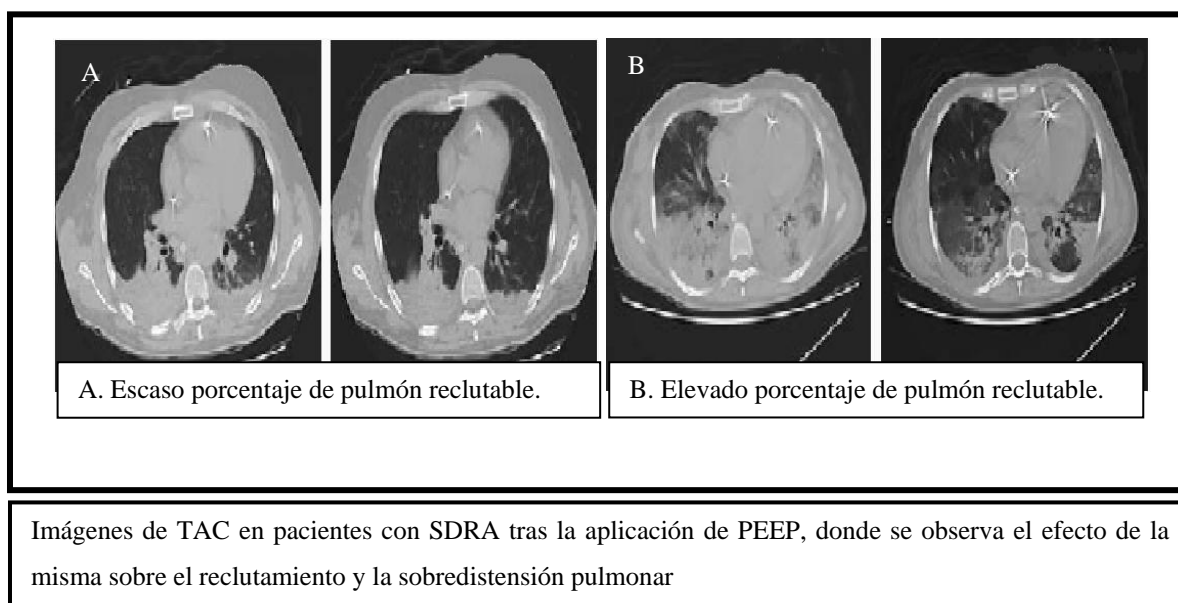
es la histéresis. Así, mientras que la PEEP se mantenga por encima de la PCC, los alveolos reclutados permanecerán abiertos<sup>(252)</sup>. (Figura 8. Adaptada<sup>(253)</sup>).

**Figura 8. Curva Presión-Volumen.**



Como ya se ha comentado anteriormente, el porcentaje de pulmón potencialmente *reclutable* es superior cuanto mayor es el colapso alveolar, variando ampliamente de unos pacientes a otros. La morfología de la lesión pulmonar, focal o difusa, la distribución regional de las zonas colapsadas y el tipo de atelectasias, ya sean mecánicas o inflamatorias, también van a influir en el porcentaje de reclutamiento <sup>(243)</sup> (Figura 9). Hasta un 24% del pulmón no va a poder ser reclutado a pesar de las maniobras empleadas <sup>(254)</sup>. Es importante también tener presente que la fibroproliferación asociada al SDRA, prevalente en las fases tardías del síndrome, puede disminuir la respuesta al reclutamiento. Debido a ello, aunque no se ha establecido un tiempo de corte, es improbable que estas maniobras aporten beneficio a pacientes una evolución mayor a 5 días <sup>(255)</sup>. Se ha demostrado que existe asociación entre la mortalidad y el porcentaje de pulmón *reclutable*, siendo mayor la mortalidad cuanto menor es el porcentaje de pulmón *reclutable* <sup>(254)</sup>.

**Figura 9. Efecto de la PEEP: valoración por TAC.**



El estudio LOV <sup>(256)</sup> compara una estrategia ventilatoria con maniobras de reclutamiento y altos niveles de PEEP con una estrategia control sin reclutamiento y bajos niveles de PEEP. Demuestran un descenso en el riesgo de muerte por hipoxemia refractaria en el grupo experimental. En los de los estudios realizados con maniobras de reclutamiento en los que no se titula el nivel de PEEP, se observa una rápida disminución en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  <sup>(257)</sup>. Por el contrario, los pacientes ventilados con un nivel óptimo de PEEP tras las maniobras de reclutamiento, mantienen la ganancia en la oxigenación durante días <sup>(258; 259)</sup>. Puesto que el efecto de las maniobras de reclutamiento en la oxigenación es marcada <sup>(258; 259)</sup>, su papel como terapia de rescate en pacientes con hipoxemia severa refractaria a la ventilación mecánica protectora y a la posición prono, es clara. Según el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, las maniobras de reclutamiento se aplican en el 32,7% de los pacientes con SDRA severo.

Aunque las maniobras de reclutamiento son útiles en mejorar la oxigenación, la mortalidad debida a la hipoxemia refractaria es baja en los pacientes con SDRA. Por ello, es más relevante la disminución del VILI y la mejora en los resultados clínicos que se asocian a su uso. Las estrategias ventilatorias con  $V_t$  bajos y niveles bajos de PEEP pueden producir apertura y colapso cíclico en las unidades alveolares de forma considerable, lo conlleva a un empeoramiento del VILI. Modelos experimentales de SDRA muestran que, el mantenimiento de niveles altos de PEEP, puede disminuir el daño pulmonar aún cuando se utilizan  $V_t$  bajos <sup>(260)</sup>. Además las maniobras de reclutamiento pueden disminuir el edema pulmonar, posiblemente al mejorar la oxigenación y disminuir el VILI <sup>(261)</sup>. Los marcadores inflamatorios y las células alveolares epiteliales tipo I disminuyen tras el reclutamiento pulmonar y la titulación del nivel de PEEP <sup>(259)</sup>. Adicionalmente, al reabrir unidades ventilatorias, las maniobras de reclutamiento mejoran la *compliance* del sistema respiratorio, con la consecuente reducción de la presión de distensión o *driving pressure*, que se traduce en una mejoría de la supervivencia <sup>(184)</sup>.



Se han descrito diversas maniobras de reclutamiento, incluyendo los suspiros, la insuflación mantenida y el incremento progresivo de la presión inspiratoria y/o PEEP. Los suspiros intermitentes implican un aumento en el  $V_t$  o nivel de PEEP durante una o varias respiraciones. La eficacia de los suspiros es corta y puede producir un aumento de los marcadores inflamatorios. La insuflación mantenida es el método más comúnmente investigado; supone el uso de una presión positiva continua en la vía aérea de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 40 segundos. Los métodos que implican un incremento progresivo de la presión producen menos compromiso hemodinámico y menos signos de daño pulmonar, tanto bioquímicos como microscópicos. Los mejores resultados en términos de reclutabilidad, se han conseguido con incrementos progresivos de la PEEP hasta alcanzar 45 cmH<sub>2</sub>O, manteniendo la *driving pressure* en 15 cmH<sub>2</sub>O<sup>(253)</sup>.

No hay un método estandarizado para titular la PEEP tras la maniobra de reclutamiento. Un método, aplicable a pie de cama, es titular la PEEP de manera decreciente acorde a la mejor *compliance* pulmonar. Una vez identificada la PEEP óptima, se realiza nuevamente la maniobra de reclutamiento, ajustando la PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O por encima del nivel óptimo<sup>(253)</sup>.

El impacto de las maniobras de reclutamiento en los resultados clínicos, han sido valorados en un meta-análisis de 10 estudios randomizados, sugiriendo que reducen la mortalidad hospitalaria sin incremento del riesgo de barotrauma en pacientes con SDRA moderado y severo<sup>(262)</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes tras el reclutamiento pulmonar son la hipotensión, la acidosis y la desaturación. Suele ser limitados y sin secuelas graves asociadas.

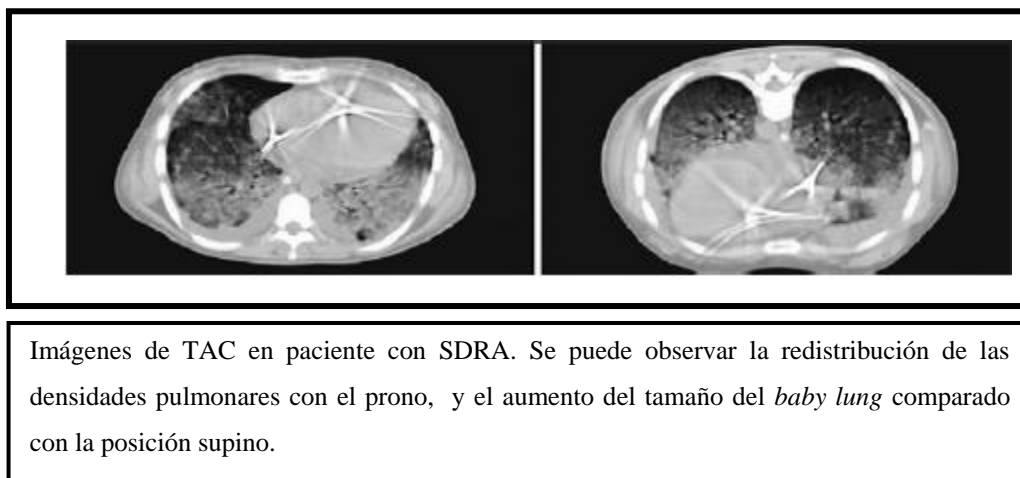
### **1.8.4.2. POSICIÓN DE DECÚBITO PRONO.**

La posición de decúbito prono se ha usado durante cuatro décadas en los pacientes con SDRA. Son varios los beneficios fisiológicos que se consiguen: mejora

de la relación ventilación/perfusión, reclutamiento de las zonas dependientes del pulmón, optimización de los mecanismos de la pared torácica y aumento del drenaje de secreciones traqueobronquiales <sup>(263)</sup>. Todos los estudios realizados con la posición de decúbito prono han documentado una mejora en la oxigenación sistémica en el 70-80% de los pacientes con SDRA, siendo en el subgrupo de pacientes más hipoxémicos en los que se han observado las máximas mejoras.

Cuando se iniciaron los estudios con TAC en pacientes con SDRA, con la posición prono las densidades pulmonares se redistribuían desde las regiones dorsales a las regiones ventrales <sup>(264)</sup>. Así, la masa pulmonar de la región dorsal se convierte en la región no dependiente del pulmón, y por lo tanto es la que va a participar en el intercambio gaseoso. Ésta es mayor que la masa pulmonar de la región ventral, que se convierte en la zona dependiente y por lo tanto la que potencialmente puede colapsarse. (Figura 10. Adaptada <sup>(139)</sup>). Consecuentemente, el *baby lung* dejó de considerarse una entidad anatómica para convertirse en una entidad funcional, ya que su localización y/o sus dimensiones pueden cambiar rápidamente con la posición prono y la aplicación de PEEP <sup>(139)</sup>. Puesto que la perfusión pulmonar no sufre modificaciones sustanciales, los cambios en la distribución de la ventilación son de mayor importancia. La relación ventilación/perfusión global mejora, puesto que nuevas unidades pulmonares son reclutadas, redistribuyéndose la perfusión pulmonar a las zonas de pulmón mejor ventiladas, y por tanto el intercambio gaseoso es más efectivo. Este mecanismo es, probablemente, el que juega un papel principal en la mejoría en la oxigenación obtenida con el prono <sup>(265; 266)</sup>. Existen otros mecanismos implicados, tales como el cambio en la morfología diafragmática o la mejoría de la vasoconstricción hipóxica pulmonar, tras disminuir la sobredistensión alveolar y reclutar lechos vasculares <sup>(267)</sup>.

**Figura 10. Valoración por TAC de la posición de decúbito prono.**



Hay evidencia que defiende que la posición de prono también disminuye el VILI. El VILI se produce tras la aplicación repetida de fuerzas mecánicas elevadas que pueden, o bien producir daño directo, al desgarrar el frágil tejido pulmonar enfermo, o bien producir un daño indirecto, al activar cascadas inflamatorias. Se ha postulado que el prono conduce a una distribución más homogénea tanto de la insuflación pulmonar y como de la una ventilación alveolar secundaria al reclutamiento pulmonar se que obtiene. Esto sugiere que el *strain* y el *stress* aplicado al parénquima pulmonar se distribuyen de manera más uniforme que en la posición de supino, disminuyendo las zonas críticas de *stress*, localizadas en las interfaces entre el tejido pulmonar abierto y colapsado, y moderando la presión transpulmonar y de la *driving pressure* <sup>(139; 268)</sup>.

El prono confiere un beneficio secundario simplemente por la mejora en la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , lo que reduce la necesidad de intervenciones potencialmente iatrogénicas. Al mejorar la oxigenación, permite la reducción de la  $\text{FiO}_2$ , de la presión media de la vía aérea y de la resistencia vascular pulmonar, disminuyendo de este modo el riesgo de injuria de las membranas mecánicamente estresadas <sup>(269)</sup> y la postcarga del ventrículo derecho <sup>(267)</sup>.

La pared anterior del tórax es más flexible que la pared posterior. Por tanto, asumiendo que la posición de prono aumenta la elastancia total de la pared torácica, estos cambios afectan a la presión transpulmonar y disminuye el gradiente de presión que determina el volumen pulmonar absoluto así como su distribución topográfica. Una distribución más uniforme de la presión transpulmonar ayuda a establecer y mantener el reclutamiento alveolar<sup>(270)</sup>. Al desplazarse el peso del mediastino, se consigue aliviar la compresión cardíaca sobre el pulmón subyacente, lo que mejora el drenaje linfático. Estos cambios ayudan a explicar por qué el prono mejora el *shunt* y ayuda a resolver el edema hidrostático<sup>(271; 272)</sup>.

Hasta el 2013, los estudios realizados aplicando la posición de decúbito prono se llevaron a cabo en pacientes con diferentes grados de severidad de SDRA. Mientras que todos ellos consistentemente demostraron una mejoría en la oxigenación, la reducción en la mortalidad únicamente se observó en los casos más severos de SDRA en el análisis de subgrupos post hoc<sup>(266)</sup>. En 2013, Guerin *et al*<sup>(273)</sup> realizan un estudio en el que evalúan la eficacia de la aplicación temprana de la posición de decúbito prono en los paciente con SDRA severo, durante sesiones de al menos 16 horas. Observaron una reducción en la mortalidad a los 28 días del 17% ( $p < 0.001$ ) en el grupo de intervención, manteniéndose esta reducción significativa en la mortalidad a los 90 días. El meta-análisis realizado por Beitler *et al*<sup>(263)</sup> con el fin de integrar los hallazgos de Guerin *et al* con la literatura existente, encuentra que la posición prono reduce el riesgo relativo de muerte únicamente en los estudios realizados con Vt bajos.

La aplicación del decúbito prono en la práctica clínica es baja. Según el estudio LUNG SAFE<sup>(75)</sup> el 7,9% de los pacientes con SDRA se pronan, ascendiendo al 16,3% en los casos de SDRA severo.

### **1.8.4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

#### **1.8.4.3.1. RELAJANTES MUSCULARES.**

La utilización de relajantes musculares puede minimizar el VILI al prevenir las respiraciones espontáneas vigorosas, reducir las asincronías con la ventilación mecánica y posiblemente disminuir la respuesta inflamatoria asociada al SDRA <sup>(274)</sup>. Adicionalmente, la parálisis muscular evita la actividad muscular, con lo que potencialmente mejoraría la oxigenación al minimizar el consumo de oxígeno. En contraposición, históricamente se han asociado al desarrollo de miopatía reduciendo a su vez los beneficios de la respiración espontánea, por lo que su utilización resulta conflictiva.

En cuanto a la evidencia de los últimos años, destacable son los estudios realizados por el grupo de Papazian *et al*, todos ellos controlados y aleatorizados, valorando los beneficios de los relajantes musculares frente a placebo en pacientes con SDRA tratados bajo sedación profunda. En 2004 <sup>(275)</sup> analizaron la evolución de la oxigenación en los 2 grupos, encontrando una mejoría mantenida y significativa en el grupo tratado con relajantes. Los resultados encontrados se atribuyeron al incremento de la distensibilidad torácica y a la disminución del consumo de oxígeno. En 2006 <sup>(274)</sup>, analizaron en los 2 grupos marcadores inflamatorios séricos y en el LBA, encontrando una atenuación de la respuesta proinflamatoria en el grupo tratado con relajantes. En su último estudio, realizado en 2010 <sup>(276)</sup>, reportaron una mejoría en la mortalidad a los 90 días, sin llegar a ser estadísticamente significativa, en el grupo tratado con la administración temprana de cisatracurio en perfusión continua en pacientes con SDRA moderado-severo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ). En el estudio *post hoc*, este beneficio estaba confinado a los pacientes con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ , con menor tasa de barotrauma e igual incidencia de miopatía. Por consiguiente, se sugiere que el uso de relajantes musculares se asocia a un mejor pronóstico, siendo los pacientes con SDRA severo son los que mayor beneficio obtienen con esta intervención.

Según el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, los clínicos usan los relajantes neuromusculares en el 21,7% de los casos de SDRA y en el 37,8% de los pacientes con un SDRA severo.

#### **1.8.4.3.2. CORTICOTERPIA.**

La investigación translacional ha establecido una fuerte asociación entre la desregulación de la respuesta inflamatoria y la progresión o retraso en la resolución del SDRA por una respuesta mal adaptativa <sup>(34; 181)</sup>. En pacientes con SDRA, la disminución de la inflamación sistémica y pulmonar mediada por el receptor glucocorticoideo, es esencial para restaurar la homeostasis tisular y acelerar la resolución de la enfermedad. El tratamiento con dosis bajas-moderadas de glucocorticoides puede favorecer este mecanismo <sup>(181)</sup>.

Hay evidencia consistente que apoya la existencia de una fuerte asociación entre la resolución de la respuesta inflamatoria inducida por el tratamiento glucocorticoideo prolongado, y la mejoría tanto de la reparación adaptativa pulmonar como de la fisiológica extra-pulmonar <sup>(181)</sup>.

En 2007, Meduri *et al* publican su estudio <sup>(277)</sup>, en el que comparan el tratamiento precoz (en las primeras 72 horas) a dosis de 1 mg/kg/día con metilprednisolona durante 28 días frente a placebo. Encontraron una disminución estadísticamente significativa de la gravedad del cuadro de SDRA a los 7 días, una mejoría del fracaso de órganos asociado a los 7 días, mayor éxito de extubación, menos días de ventilación mecánica, menor estancia en UCI y menor mortalidad en el grupo tratado con corticoides, con menor incidencia de infecciones. El estudio de la ADRS Network <sup>(278)</sup> comparó metilprednisolona con placebo a partir del 7º día de evolución. Observaron una mejoría de la oxigenación, de los días libres de ventilación mecánica y menor requerimiento de fármacos vasoactivos. No encontraron mejoría en la

supervivencia ni a los 60 ni a los 180 días, con un aumento de la mortalidad en los enfermos en los que se iniciaba la corticoterapia a partir del día 14º de evolución y aumento de la atrofia muscular. El meta-análisis de Tang *et al* <sup>(279)</sup> analizó 9 estudios que utilizan corticoides en el SDRA, encontrando un riesgo relativo menor asociado al uso de corticoides.

Recientemente, Meduri *et al* <sup>(280)</sup> presentan un análisis de los datos individuales de los pacientes de 4 estudios controlados randomizados <sup>(277; 278; 281; 282)</sup>. En todos ellos, la administración de metilprednisolona se asoció a una reducción de la respuesta inflamatoria sistémica. Comparado con el grupo control, el grupo tratado con metilprednisolona en el día 28 presentaba menor duración de la ventilación mecánica, más pacientes con retirada del soporte respiratorio, menos pacientes fallecidos antes de haber alcanzado la respiración espontánea, menos pacientes vivos en ventilación mecánica y mayor supervivencia al alta de UCI. En cuanto al tiempo de inicio del tratamiento (administración temprana versus administración tardía), no se encontró asociación con la retirada de la ventilación mecánica, aunque el beneficio parecía ser mayor con el inicio precoz. El descenso rápido de los corticoides, una vez alcanzada la respiración espontánea, se asoció a una mayor tasa de fracaso y necesidad de reinstaurar la ventilación mecánica, con un aumento de la mortalidad en aquellos que requería nuevamente asistencia respiratoria. También reportan un aumento significativo de los días libres de ventilación mecánica, menor estancia en UCI y menor tasa de shock en el grupo tratado con corticoides con una tasa similar de infecciones en ambos grupos. Encontraron que el tratamiento prolongado con corticoides se asociaba a un descenso de la mortalidad hospitalaria con mayor supervivencia al alta hospitalaria.

No debemos olvidar que la duración de la administración de los glucocorticoides es un factor determinante en la eficacia del tratamiento. Se debería guiar teniendo en cuenta que el curso biológico de la enfermedad es superior al clínico. La inflamación sistémica y pulmonar, y la proliferación persisten por lo menos 4 semanas tras la mejoría clínica, extendiéndose más de la de la retirada de la ventilación mecánica.

Después de 10-14 días de tratamiento, la respuesta inflamatoria local y sistémica y la fibroproliferación se encuentran atenuadas pero todavía presentes, puesto que son esenciales para la resolución de la enfermedad. También debemos tener en consideración que el eje hipotalámico-pituitario-adrenal se encuentra suprimido, y por lo tanto debemos esperar a su recuperación. El descenso rápido de los corticoides puede producir un rebote inflamatorio con el consecuente deterioro clínico<sup>(181; 280)</sup>.

Tras la evidencia arrojada, existe un amplio consenso en que, si se inicia la terapia con glucocorticoides, debe ser antes del día 14 de evolución del SDRA. Se recomienda el tratamiento prolongado en infusión continua, con el fin de minimizar variaciones en la glucemia. En cuanto a su retirada, ha de ser lenta para evitar el rebote de la respuesta inflamatoria<sup>(251; 280; 283)</sup>. En el estudio LUNG SAFE<sup>(75)</sup> el uso de corticoides en los pacientes con SDRA es del 17,9% y del 23,3% en el subgrupo de enfermos con SDRA severo.

No se ha podido demostrar que el uso de corticoides aumente el riesgo de infección, ni de atrofia neuromuscular<sup>(283)</sup>.

#### **1.8.4.3.3. OTROS FÁRMACOS.**

Diversos agentes antiinflamatorios y vasodilatadores se han probado como profilaxis o como tratamiento en los pacientes con SDRA. Ninguno ha demostrado grandes beneficios, a excepción de mejoras en la oxigenación con algunos de ellos. En el estudio LUNG SAFE<sup>(75)</sup> la frecuencia de uso de cualquier tipo de vasodilatador se encontró que era mucho menor: 7,7% en todos los pacientes con SDRA y 13% en el subgrupo de SDRA severo.

El óxido nítrico es un gas insoluble en agua, producido por el endotelio vascular con efecto vasodilatador. Al administrarse por vía inhalatoria, alcanza concentraciones



elevadas únicamente en los alveolos bien ventilados, produciendo vasodilatación local inmediata lo que mejora la relación ventilación/perfusión y reduce la presión pulmonar. Se inactiva rápidamente por la hemoglobina dando, lugar a metahemoglobina y nitrato, impidiéndose así su efecto sistémico <sup>(284)</sup>. A parte de su efecto vasodilatador, posee propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes e inmunosupresoras <sup>(285)</sup>. Únicamente el 60% de los pacientes son respondedores al óxido nítrico, entendiendo como respuesta una mejoría en la oxigenación de al menos un 20% <sup>(286)</sup>. Los estudios clínicos realizados muestran una mejoría significativa en la oxigenación que no es sostenida, puesto que desaparece a las 24-48 horas del tratamiento, sin encontrar mejoría en la supervivencia o en los días libres de ventilación mecánica. El meta-análisis más reciente en pacientes con SDRA ha demostrado que no existen beneficios en la mortalidad con el uso de óxido nítrico independientemente de la severidad del SDRA. Además se encontró que su uso se asociaba a un incremento de la incidencia de fracaso renal <sup>(287)</sup>.

El surfactante pulmonar disminuye la tensión de la superficie alveolar evitando el colapso de los mismos y permitiendo un mejor intercambio gaseoso con presiones transpulmonares más bajas. Se ha demostrado que en el SDRA se encuentra alterado en composición y en cantidad, por lo que su administración exógena teóricamente puede mejorar estos problemas <sup>(288)</sup>. Se han realizado diversos estudios en pacientes con SDRA con distintos tipos de surfactante, distintas formas de administración (en aerosol frente a intra-bronquial mediante broncoscopia, continua frente a dosis aisladas), con distintas estrategias ventilatorias e iniciándose a distintos tiempos de evolución del SDRA. Ninguno de ellos ha demostrado una mejoría de la mortalidad ni una disminución de los días de ventilación mecánica <sup>(6; 289)</sup>. En lo que se refiere a la oxigenación, produce una mejoría de la misma no estadísticamente significativa, sin diferencias en la mortalidad, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria <sup>(290)</sup>.

Las prostaglandinas se han usado como tratamiento debido a sus efectos antiinflamatorios y vasodilatadores. En los estudios realizados en pacientes con SDRA se demostró una mejoría en la oxigenación, aunque sin impacto en la supervivencia y

con aparición de efectos secundarios significativos como fiebre, hipotensión y arritmias cardíacas<sup>(291; 292)</sup>.

La lisofilina es un derivado de las xantinas que disminuye la producción de ácidos grasos libres y los niveles de citoquinas proinflamatorias. En 2002 se inició un estudio que comparaba el su frente a placebo en pacientes con SDRA, suspendiéndose precozmente al demostrarse un aumento de la mortalidad a los 28 días en el grupo de tratamiento<sup>(293)</sup>.

El ketoconazol es un antifúngico que inhibe la síntesis de tromboxanos y leucotrienos. Se han realizado estudios aplicando este fármaco como profilaxis en pacientes sépticos y quirúrgicos demostrando que disminuye la incidencia de SDRA<sup>(294)</sup>. Sin embargo, como tratamiento precoz no ha demostrado diferencias significativas en lo que se refiere a mortalidad, oxigenación y días libres de ventilación mecánica<sup>(295)</sup>.

Los fármacos antioxidantes, como la N-acetilcisteína, pueden mejorar la oxigenación según reportan algunos estudios sin poder demostrar que aumenten la supervivencia<sup>(296; 297)</sup>.

El uso de beta-agonistas puede aumentar el aclaramiento alveolar a través de las células epiteliales pulmonares y disminuir la permeabilidad de la MAC, lo que reduce la formación de edema alveolar<sup>(298)</sup>. En el único estudio realizado con este fármaco en pacientes con SDRA se encontró que los pacientes tratados con salbutamol frente al grupo placebo, presentaban una reducción del agua extravascular pulmonar medida mediante el sistema de termodilución transpulmonar PiCCO<sup>®</sup>, sin que esto se tradujese en una aumento de la supervivencia<sup>(299)</sup>.

El ibuprofeno en estudios animales ha demostrado una disminución de la formación de edema y una mejoría de la oxigenación. Efectos que no se han objetivado en humanos<sup>(300)</sup>.

### **1.8.4.4. TÉCNICAS VENTILATORIAS.**

#### **1.8.4.4.1. VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN.**

La mayoría de los pacientes con SDRA, entre 61-74%, son ventilados en volumen control asistido, principalmente en la primera semana del cuadro<sup>(20)</sup>. A diferencia de la ventilación en volumen control (VC), en la cual el flujo aéreo se mantiene constante durante la inspiración, en el modo presión control asistida (PC), el flujo es decreciente, lo que permite que el pulmón continúe inflándose cuando se alcanza la presión programada. Esto permite una distribución más homogénea del gas insuflado. Este modo ventilatorio se suele iniciar cuando la presión meseta es excesivamente alta, el paciente no se sincroniza con la modalidad volumétrica o cuando la oxigenación es inadecuada y se persigue un aumento de la presión media en la vía aérea incrementando el tiempo inspiratorio con el fin de conseguir reclutamiento pulmonar. Además, el flujo variable disponible con la PC puede disminuir el trabajo respiratorio<sup>(301)</sup>.

Existe evidencia que demuestra que cuando se cambia la modalidad ventilatoria a PC en pacientes con SDRA que previamente habían sido ventilados en VC, se produce una mejoría en la oxigenación de forma paralela al aumento de la presión media en la vía aérea y a la formación de cierto nivel de PEEP intrínseca<sup>(302)</sup>.

No se han encontrado diferencias en la mortalidad entre estos tipos de ventilación mecánica. Esteban *et al*<sup>(303)</sup> compararon la ventilación en VC frente a la ventilación en PC sin encontrar diferencias gasométricas, de mecánica ventilatoria o en el número de fracasos orgánicos.

#### **1.8.4.4.2. RELACIÓN INSPIRACIÓN-ESPIRACIÓN INVERTIDA.**

Es la estrategia ventilatoria en la que la relación tiempo inspiratorio/tiempo espiratorio (relación I:E) es mayor a 1, lo que produce un aumento de la presión media en la vía aérea y genera PEEP intrínseca. Aunque se puede realizar bajo cualquier modalidad, es en PC donde se ha aplicado tradicionalmente.

Algunos estudios han demostrado una mejoría en la oxigenación cuando este tipo de ventilación mecánica se aplica en pacientes con hipoxemia refractaria como tratamiento de rescate<sup>(304)</sup>. Sin embargo, en el estudio de Mercat *et al*<sup>(305)</sup> comparando VC, PC y PC con I:E invertida, encontraron mejorías en la ventilación y las presiones en la vía aérea sin cambios en la oxigenación en el grupo de relación invertida. Reportaron además deterioro en el gasto cardiaco y en el transporte de oxígeno.

La ausencia de claros beneficios y la asociación a un mayor número de asincronías, a un descenso el gasto cardiaco y a un aumento del riesgo de atrapamiento aéreo, ha ido desplazando su utilización clínica.

#### **1.8.4.4.3. VENTILACIÓN CON LIBERACIÓN DE PRESIÓN EN LA VÍA AÉREA (APRV).**

Fue descrita por primera vez en 1987 como un modo ventilatorio modificado de la presión positiva continúa en la vía aérea (CPAP) para mejorar la oxigenación mediante el reclutamiento alveolar. Utiliza presiones elevadas en la vía aérea, produciéndose la ventilación al liberarse dicha presión en una fase ciclada por tiempo. Puesto que la mayor parte del ciclo respiratorio (80-95%) se invierte en un nivel de

presión elevada, la presión generada en la vía aérea es mayor que con otros modos ventilatorios convencionales, sin el aumento correspondiente de la presión pico. El tiempo corto de liberación de la presión, retiene volumen residual de aire, creándose un nivel de PEEP intrínseca intencionado. Ambas, la presión media en la vía aérea elevada y la PEEP intrínseca, previenen del colapso alveolar y progresivamente reclutan unidades ventilatorias. Al mantener la respiración espontánea del paciente, se requiere menor sedación. Disminuye la vasoconstricción hipóxica pulmonar, mejora el retorno venoso, aumentando el llenado biventricular y mejorando el gasto cardíaco<sup>(306)</sup>.

Los estudios realizados hasta la fecha, no han demostrado un beneficio en la tasa de mortalidad<sup>(251)</sup>. Si se han descrito mejorías en la mecánica respiratoria y en la hemodinámica, con menor necesidad de fármacos vasopresores<sup>(307)</sup>.

#### **1.8.4.4.4. VENTILACIÓN CON ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA (HFOV).**

Se basa en la utilización de altas frecuencias, entre 3 y 15 hertzios, lo que supone 180-600 respiraciones por minuto, que proporciona Vt bajos (1-3 ml/kg), frecuentemente menores al espacio muerto anatómico. Genera una inspiración y una espiración activas, puesto que el respirador crea ambas ondas de presión. Tiene propiedades que lo convierten en un modelo teóricamente idóneo para evitar el VILI. Con la generación de estos Vt bajos, la presión media en la vía aérea sufre mínimas variaciones, al igual que el volumen pulmonar durante cada respiración, limitando así el volutrauma. El reclutamiento pulmonar generado tras el mantenimiento de una presión constante en la vía aérea, superior a la generada con la ventilación en VC, reduce el atelectrauma y el volutrauma al aumentar el tamaño del *baby lung*<sup>(308)</sup>.

Para conseguir el reclutamiento pulmonar con la HFOV, se deben seleccionar pacientes con una cantidad de pulmón colapsado, consolidado o *desreclutado*

importante, puesto que son los que se van a beneficiar del incremento en la presión media de la vía aérea <sup>(254)</sup>.

La mayoría de los estudios iniciales <sup>(309; 310; 311; 312; 313)</sup>, se realizaron en pacientes con SDRA como terapia de rescate al fracasar la ventilación mecánica convencional. En ellos, se demuestra una mejora en la oxigenación. Se sugiere el inicio precoz, antes de exponer al paciente a los efectos deletéreos de la ventilación mecánica convencional, consiguiéndose así una mejora en la supervivencia.

La evidencia más reciente, basada en 2 estudios controlados randomizados que comparan la HFOV con la ventilación mecánica protectora, demuestran que la HFOV no reduce la mortalidad <sup>(314)</sup> e incluso puede aumentar la mortalidad intrahospitalaria <sup>(315)</sup>.

Puede producir inestabilidad hemodinámica y aumento de la postcarga del ventrículo derecho secundariamente a las altas presiones aplicadas. En ocasiones se requiere sedación profunda y relajación neuromuscular para suprimir los esfuerzos respiratorios <sup>(315)</sup>.

En el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup> se reporta un bajo uso de esta terapia ventilatoria, aplicándose en el 1,2% de los pacientes con SDRA y en el 1,5% en el subgrupo de SDRA severo.

#### **1.8.4.5. SISTEMAS EXTRACORPÓREOS.**

El oxigenador de membrana extracorpóreo (ECMO), emerge como una prometedora intervención en los casos de SDRA refractarios. Las mejoras tecnológicas han hecho que sea más fácil y seguro de usar, permitiendo que su aplicación se

extienda. Según el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, el 6,6% de los pacientes con SDRA severo recibe soporte con ECMO.

Como la mayoría de los pacientes con fallo respiratorio agudo requieren únicamente soporte pulmonar, la configuración veno-venosa (V-V) sería la indicada. Permite la preservación de la perfusión pulmonar y una oxigenación sistémica más homogénea sin los riesgos añadidos que entraña el soporte veno-arterial (V-A), como son el incremento de la postcarga ventricular, el descenso del flujo sanguíneo cerebral y las complicaciones secundarias al acceso arterial. La indicación para optar por el bypass V-A sería la necesidad añadida de soporte hemodinámico.

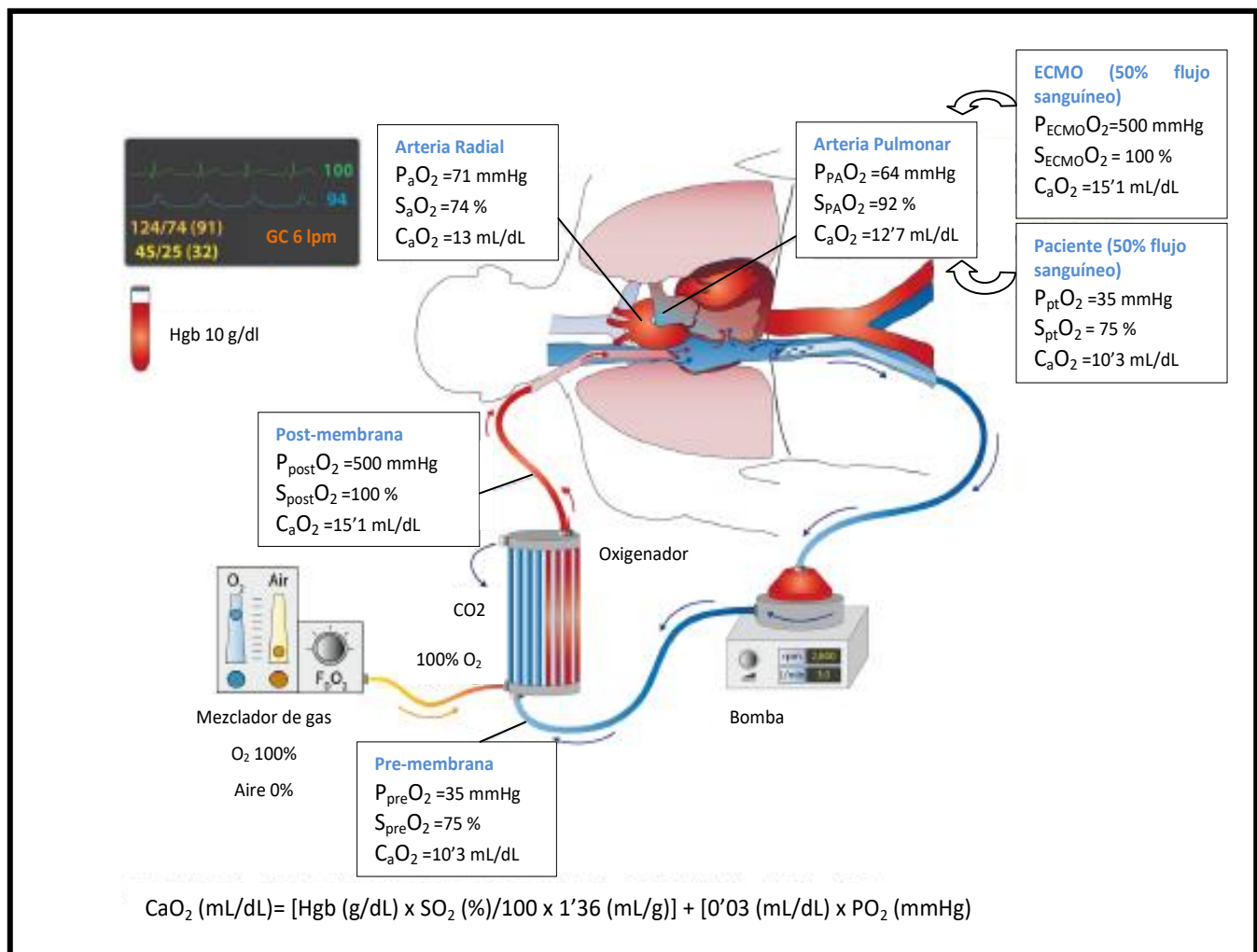
Los pacientes en los que podemos plantear el soporte pulmonar con ECMO V-V, son aquellos con SDRA severo e hipoxemia refractaria en los que la ventilación mecánica y la terapia coadyuvante óptima no es capaz de mantener una adecuada oxigenación y/o eliminación de CO<sub>2</sub> <sup>(316; 317; 318; 319; 320)</sup>. Alternativamente, se puede usar en pacientes en los que el coste de mantener una adecuada oxigenación es demasiado alto, resultando en un riesgo inaceptablemente elevado de VILI. En este caso, más que la mejoría en la oxigenación per se, el objetivo del ECMO es permitir el descanso pulmonar al descender tanto de la presión en la vía aérea como del Vt <sup>(317; 321)</sup>.

La mayor parte del CO<sub>2</sub> producido metabólicamente puede eliminarse utilizando un flujo sanguíneo de solo 1-1,5 litros en un circuito extracorpóreo. Dado el elevado contenido de CO<sub>2</sub> en la sangre (45-50 ml por 100 ml de sangre con un pH y PCO<sub>2</sub> en rango de la normalidad), teóricamente, el lavado del 100% del volumen de CO<sub>2</sub> de aproximadamente 500 ml de sangre, coincidirán con la producción metabólica de CO<sub>2</sub> por minuto. Cuando la ventilación desciende bruscamente, la presión media en la vía aérea también desciende y debe aplicarse PEEP para mantener el pulmón abierto. Si el pulmón artificial es ventilado con oxígeno al 100% y el pulmón nativo es ventilado con unaFiO<sub>2</sub> más baja, entonces el 100% del nitrógeno se transferirá desde al alveolo al

torrente sanguíneo aumentando la probabilidad de que se formen atelectasias por reabsorción en ausencia de un nivel de PEEP suficiente<sup>(322)</sup>. Si se usa la misma  $\text{FiO}_2$  en el pulmón nativo y en el artificial, este problema se minimiza. Adicionalmente, se debe mantener la misma  $\text{PCO}_2$  durante el soporte extracorpóreo, por lo que la ventilación alveolar deber disminuirse proporcionalmente al  $\text{CO}_2$  eliminado por el ECMO<sup>(323)</sup>. Mientras que la eliminación de  $\text{CO}_2$  puede realizarse completamente por el pulmón artificial, la oxigenación depende del pulmón artificial y de la contribución del intercambio gaseoso residual del *baby lung*. (Figura 11. Adaptada<sup>(324)</sup>). A mayor contribución de oxígeno por el pulmón artificial, mayor será la saturación venosa y mejor será la transferencia de oxígeno por el pulmón nativo. Por lo tanto, la mejoría de la oxigenación arterial durante el by-pass V-V es debido al incremento del contenido de oxígeno en el flujo sanguíneo que perfunde las zonas con *shunt*. La fracción de *shunt* puede aumentar al inicio del soporte con ECMO puesto que, a medida que la saturación venosa de oxígeno aumenta, disminuye la vasoconstricción hipóxica y por lo tanto mayor flujo sanguíneo perfunde las áreas con *shunt* y menor flujo llega al *baby lung*<sup>(325; 326)</sup>.



Figura 11. Circuito de oxigenación extracorpóreo de membrana veno-venoso.



Paciente con SDRA severo con soporte ECMO V-V. Canulación femoro-yugular, con mínima oxigenación por el *baby lung* y entrega del 50% del gasto cardiaco al sistema ECMO.  $P_aO_2$ : Presión arterial de oxígeno.  $S_aO_2$ : Saturación arterial de oxígeno.  $P_{PA}O_2$ : Presión de oxígeno en la arteria pulmonar.  $S_{PA}O_2$ : Saturación de oxígeno en la arteria pulmonar.  $P_{ECMO}O_2$ : Presión de oxígeno del sistema ECMO.  $S_{ECMO}O_2$ : Saturación de oxígeno del sistema ECMO.  $P_{pt}O_2$ : Presión de oxígeno del paciente.  $S_{pt}O_2$ : Saturación de oxígeno del paciente.  $P_{PRE}O_2$ : Presión de oxígeno premembrana.  $S_{PRE}O_2$ : Saturación de oxígeno premembrana.  $P_{POST}O_2$ : Presión de oxígeno postmembrana.  $S_{POST}O_2$ : Saturación de oxígeno postmembrana.  $CaO_2$ : contenido total de oxígeno en la sangre.

El sistema ECMO fue por primera vez aplicado en el fallo respiratorio agudo en 1966 por Hill *et al* <sup>(327)</sup>. En esta primera experiencia, se realizó by-pass V-A. La asistencia respiratoria utilizando ECMO V-A, fue aplicada a la mayoría de los casos reportados en una revisión sistemática realizada entre 1966 y 1975 <sup>(328)</sup>. Únicamente el 11% de los casos fue soportado en modo V-V. El primer estudio randomizado realizado en adultos con fallo respiratorio agudo soportados con sistema ECMO, se realizó en 9 centros estadounidenses <sup>(329)</sup>. La configuración elegida en el grupo de tratamiento fue la V-A. Las altas tasas de mortalidad observadas, condujeron al abandono de la técnica en adultos durante varios años.

Los resultados prometedores en estudios recientes durante la pandemia de H1N1 <sup>(319; 318)</sup> han reavivado el interés sobre el ECMO como terapia de rescate en el manejo del SDRA severo. Existe disparidad en los datos respecto a su impacto en la supervivencia al compararse con la VM protectora. El estudio multicéntrico CESAR <sup>(330)</sup> evaluó la eficacia del ECMO en pacientes con SDRA severo, encontrando una mejoría en la mortalidad a los 6 meses y menor tasa de discapacidad severa en el grupo tratado con ECMO. En contraposición, Pham *et al* <sup>(320)</sup> en su estudio realizado con pacientes con SDRA severo asociado a H1N1, no encontraron beneficios en la supervivencia entre grupo de ECMO y el grupo control.

La mortalidad reportada en el SDRA severo tratado con ECMO varía desde el 29 al 43% en los estudios recientes <sup>(318; 330; 331; 332)</sup>. Las complicaciones descritas se pueden agrupar en relacionadas con la canulación, complicaciones técnicas y secundarias a trombosis y sangrado. La incidencia de cada una de ellas, según el registro ELSO <sup>(333)</sup>, es del 6%, 10% y 3,8% respectivamente.

Contamos con pocos estudios sobre los resultados a largo plazo de pacientes adultos tratados con ECMO. Frenckner *et al* <sup>(321)</sup> publican el primer estudio con resultados a largo plazo de 21 pacientes. La mayoría de ellos presentaban lesiones

limitadas de fibrosis en el TAC con pruebas de función respiratoria dentro de los límites de la normalidad. Los pacientes del estudio CESAR <sup>(330)</sup> y aquellos con SDRA severo asociado a H1N1 tratado con ECMO <sup>(334)</sup>, reportaron una calidad de vida similar o mejor que los pacientes tratados con manejo convencional. Sin embargo, vale la pena recordar que, al año la calidad de vida en los pacientes supervivientes tratados con ECMO es peor que la esperada según la edad y el sexo <sup>(316)</sup>.

### 1.9. PRONÓSTICO.

El descenso sustancial en la mortalidad del SDRA constituye uno de los éxitos más gratificantes de la medicina intensiva actual. Los estudios más recientes indican que la tasa de mortalidad actual ha disminuido al 40%. Estas mejoras en el pronóstico de los pacientes, están principalmente relacionadas con la disminución de la iatrogenia más que con los tratamientos específicos, lo que incluye la disminución de la incidencia de VILI, reducción en la duración de la sedación, una política más restrictiva en el manejo volumétrico y la mejora en el manejo de las infecciones.

#### 1.9.1. MORTALIDAD.

En la serie de casos inicial realizada por Ashbaugh *et al* <sup>(13)</sup> en 1967, el 58% de los casos fallecieron. Desde entonces, las tasas de mortalidad reportadas continúan siendo elevadas.

En los estudios iniciales, realizados en la década de los ochenta, las tasas de mortalidad que se recogen son incluso superiores. Así, en 1983 Villar *et al* <sup>(66)</sup> en 1983 encuentra una mortalidad del 70% y Baumann *et al* <sup>(335)</sup> en 1986 del 64%.

Existe controversia en cuanto a la tendencia temporal de la mortalidad en la literatura. Estudios retrospectivos realizados en un único centro, sugieren que hay un descenso en la mortalidad entre la década de los ochenta y la década de los noventa. Ejemplo de ello es el estudio de Milberg *et al* <sup>(336)</sup>, que comparan la mortalidad de los pacientes con SDRA entre 1983 y 1993, encontrando una mortalidad del 53-68% entre 1983 y 1987, que disminuye hasta el 36% en 1993. O el estudio de Stapleton *et al* <sup>(337)</sup>, que muestra una reducción de la mortalidad, que pasa de ser del 68% entre 1981-1982 al 29 % en 1996. En contraposición, un meta-análisis realizado con 101 estudios <sup>(338)</sup>, no encuentra cambios en las tasas de mortalidad desde 1967 a 1994, con una mortalidad media del 53 % frente a una mortalidad media del 51% en 1994.

Los estudios realizados tras la definición de la AECC <sup>(15)</sup>, muestran una reducción de la mortalidad, situándola entre el 28 y el 41% <sup>(11; 61; 71)</sup>. Sin embargo, existen autores que encuentran unas tasas de mortalidad estables con respecto a las reportadas inicialmente, manteniéndose en torno al 58-60% <sup>(60; 70; 72)</sup>, a pesar de las mejoras acaecidas en el tratamiento del síndrome en los últimos años. La evidencia más reciente, recogida en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, continúa mostrando unas tasas de mortalidad elevadas. La mortalidad intra-UCI se sitúa en el 35,3% y la mortalidad intrahospitalaria en el 40%, evidenciando que la supervivencia desciende a medida que se incrementa la severidad del SDRA.

En España, en el estudio realizado por Roca *et al* <sup>(63)</sup>, la mortalidad estimada en nuestro país es del 48% a los 28 días del diagnóstico, con una mortalidad intrahospitalaria del 58 %. Las tasas reportadas en el estudio ALIEN <sup>(64)</sup> son similares, con una mortalidad intra-UCI del 42,7% siendo la mortalidad intrahospitalaria del 47,8%.

En los pacientes que sobreviven a un episodio de SDRA, se ha descrito una mortalidad variable según los estudios, situándola entre el 11-41% al año del episodio, aumentando al 50% a los dos años <sup>(10; 58; 339)</sup>.

La disfunción multiorgánica es la principal causa de muerte según demuestran los estudios publicados. Únicamente entre el 9-19% de los fallecimientos se atribuye a la hipoxemia refractaria <sup>(40; 57; 61; 62; 64; 337)</sup>. Existe evidencia de que la mortalidad en el SDRA acontece en dos fases: una primera fase precoz, en las primeras 72 horas del diagnóstico debida a la causa subyacente que ha originado el síndrome; y una segunda fase tardía, pasadas las primeras 72 horas, en el que la mortalidad es secundaria a la sepsis y el fallo multiorgánico asociado <sup>(40; 337)</sup>.

### **1.9.2. FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD.**

Son varios los factores de riesgo descritos que se asocian a una mayor mortalidad. Dependerán de las características demográficas y las comorbilidades del paciente, la etiología del SDRA y la evolución de la enfermedad,

Las variables demográficas que conllevan un incremento de la mortalidad son la edad <sup>(62; 340; 341)</sup>, el sexo femenino <sup>(59; 342)</sup> y la raza afro-americana <sup>(342)</sup>.

Existen, según la evidencia científica, factores genéticos que se asocian a una mayor mortalidad. Ejemplo de ello son la presencia del genotipo homocigoto para el alelo D (supresor) de la enzima convertidora de angiotensina <sup>(343)</sup>, el genotipo 54BB del gen de la “*mannose binding lectin-2*” <sup>(344)</sup>, el genotipo 1001G del gen del factor estimulador de colonias de células Pre-B <sup>(345)</sup>, el haplotipo GTC del inhibidor del factor (NF)-kappaB <sup>(346)</sup>, los haplotipos +936TT y +936CT+TT del factor de crecimiento del endotelio vascular <sup>(347)</sup>, la presencia del alelo variante -1001G del factor estimulador de colonias de células Pre-B <sup>(345)</sup> y la presencia del alelo 251A del gen de la IL-8 <sup>(348)</sup>.

La inmunodepresión <sup>(19; 62; 349)</sup>, la enfermedad renal crónica <sup>(303)</sup>, la anemia con necesidad de transfusión <sup>(341; 350; 351)</sup>, el fallo ventricular derecho <sup>(138; 349)</sup> y la insuficiencia hepática crónica <sup>(349)</sup>, son condiciones clínicas que se han asociado con un aumento en la mortalidad. El hábito enólico <sup>(352)</sup> también presenta una mortalidad mayor, probablemente por un aumento del estrés oxidativo <sup>(353)</sup> y por un aumento relativo en la formación de edema pulmonar <sup>(354)</sup>. Si bien no se ha relacionado la obesidad con un incremento en la mortalidad, la obesidad mórbida, definida por un índice de masa corporal superior a 40, se relaciona con un aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes con SDRA frente a los pacientes sin sobrepeso <sup>(355)</sup>. Sin embargo, un índice de masa corporal bajo, inferior a 18, se ha descrito como factor independiente de mortalidad <sup>(356)</sup>.

La tasa de mortalidad del SDRA varía considerablemente dependiendo de su etiología. Según Rubenfeld *et al* <sup>(11)</sup>, las mayores tasas de mortalidad se observan en el SDRA secundario a broncoaspiración (44%) o a neumonía bacteriana (41%), siendo menores las tasas de mortalidad en el SDRA secundario a traumatismo (24%). En el estudio ALIVE <sup>(62)</sup>, se encontró una mortalidad hospitalaria significativamente mayor en el SDRA secundario a neumonía bacteriana (72,2%) frente a la mortalidad del SDRA secundario a traumatismo torácico o contusión pulmonar (21,4%). Los datos del estudio ARDS Network también mantienen que, la mortalidad del SDRA secundario a traumatismo presenta una mortalidad inferior (11%) a la mortalidad observada en el SDRA secundario a sepsis (43%), broncoaspiración (37%) o neumonía (36%).

Como cabe esperar, cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad subyacente mayor será la mortalidad. En el estudio europeo ALIVE <sup>(62)</sup>, se encontró una relación directamente proporcional entre la severidad del cuadro clínico, medido por la *Simplified Acute Physiology Score II* o escala de fisiología aguda simplificada (SAPSII) y la *Logistic Organ Dysfunction Score* o escala de disfunción orgánica logística (LODS), y la mortalidad. Grupta *et al* <sup>(357)</sup> encontraron que, con una puntuación mayor a 57 en la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* o

escala de evaluación de enfermedad crónica y fisiológica aguda III (APACHE III) y una puntuación superior a 39 en la escala SPAS II, había un aumento de la mortalidad. Roca *et al* <sup>(63)</sup> reportan en su estudio un incremento de la mortalidad con una puntuación superior a 22 en la escala APACHE II en las primeras 24 horas de ingreso.

La existencia de fallo multiorgánico asociado, independientemente de la escala de valoración utilizada, se asocia a una mayor mortalidad. Agarwall *et al* <sup>(59)</sup> encontraron que la mortalidad en UCI se asociaba al fracaso multiorgánico medido por la escala SOFA, así como a la evolución del fracaso multiorgánico medido por el aumento de la puntuación en dicha escala (DeltaSOFA). En el estudio español ALIEN <sup>(64)</sup>, Villar *et al* encuentran un incremento en la mortalidad a medida que aumenta el número de órganos fracasados. En el estudio de Roca *et al* <sup>(63)</sup>, la presencia de disfunción de 3 o más órganos según los criterios de fallo orgánico de la escala SOFA se asocia con un incremento en la mortalidad. Esteban *et al* <sup>(303)</sup> reportan que la presencia de fracaso de 2 o más órganos excluyendo el respiratorio, conlleva un incremento del mortalidad.

Varios parámetros bioquímicos se han asociado a un peor pronóstico. Todos ellos son marcadores biológicos que reflejan la extensa respuesta inflamatoria presente en estos enfermos. Ejemplo de ello es la persistencia de neutrófilos en el lavado bronquioalveolar <sup>(182)</sup>, niveles plasmáticos elevados de la proteína D del surfactante pulmonar <sup>(358)</sup>, niveles plasmáticos altos de citoquinas proinflamatorias tales como la IL-1, IL-6 y TNF <sup>(91; 106)</sup>, o niveles plasmáticos bajos de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en los primeros días del SDRA <sup>(359)</sup>.

Por último, parece interesante reseñar que, a pesar de su escasa importancia estadística en la mortalidad, son varios los autores que han encontrado una asociación directa entre la hipoxemia y la mortalidad <sup>(19; 60; 61; 71)</sup>. El estudio ALIVE <sup>(62)</sup> mostró como la mortalidad de los pacientes con SDRA aumenta a medida que disminuye la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; sin embargo, no se encontró un punto de corte que mostrara un

claro interés pronóstico. Roca *et al* <sup>(63)</sup> reportan en su estudio que, una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mínima de 80 mmHg a lo largo del proceso, es un factor independiente de mortalidad a los 28 días.

### **1.9.3. MORBILIDAD.**

Tras la disminución de la mortalidad acaecida en los últimos años, tanto los intensivistas como los investigadores, han volcado sus esfuerzos en la evaluación de los resultados a largo plazo del paciente tras el alta de UCI.

Los supervivientes a un SDRA representan un subgrupo importante de pacientes críticos complejos, heterogéneos, que normalmente requieren ventilación mecánica prolongada y largas estancias tanto en UCI como hospitalarias <sup>(11; 62; 75; 360)</sup>.

La mayoría de los pacientes que sobrevive a un episodio de SDRA presentan algún grado de discapacidad permanente <sup>(10; 58)</sup> y una reducción en la *health-related quality of life* o calidad de vida relacionada con la salud (HRQL) como consecuencia de un espectro de discapacidades físicas y/o psíquicas adquiridas durante su estancia en la UCI <sup>(58; 361; 362; 360; 363; 364)</sup>.

La literatura emergente a raíz del estudio de las secuelas de los pacientes que sobreviven a un episodio de SDRA, sugiere que la morbilidad que acompaña a la enfermedad crítica es multifactorial y puede ser interpretada como la suma de discapacidades físicas, cognitivas y/o psicológicas.

Existen muchas series de casos publicadas en las que se reporta una aceptable recuperación de la función pulmonar con alteraciones leves tanto restrictivas como obstructivas, y una reducción entre leve y moderada de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) <sup>(58; 365)</sup>. La DLCO es el único parámetro de función



pulmonar que se correlaciona con la HRQL. Según los estudios recientes, el grado de disfunción pulmonar observada en los supervivientes no explica la limitación funcional observada, y los pacientes que refieren compromiso en la funcionalidad física, no atribuyen el descenso en HRQL a problemas respiratorios <sup>(366)</sup>. La mayoría de los pacientes sin enfermedad pulmonar previa al episodio de SDRA, retorna a una situación fisiológica normal o casi normal, con persistencia únicamente de una leve reducción en la DLCO <sup>(58; 364)</sup>. La función pulmonar mejora sustancialmente en los 6 primeros meses tras el episodio agudo <sup>(365)</sup>, siendo las mejoras en los meses posteriores pequeñas, y permaneciendo estable hasta 5 años después del episodio agudo. Se ha descrito correlación entre la severidad del daño pulmonar y la reducción en el volumen pulmonar y en la calidad de vida <sup>(362; 360; 364; 365)</sup>.

El 20% de los supervivientes presenta alteraciones radiológicas. Se han descrito diversos patrones: opacidades en vidrio deslustrado, líneas de fibrosis, disminución de la atenuación y áreas de consolidación <sup>(58)</sup>. Adicionalmente podemos encontrar engrosamientos pleurales y pequeñas bullas. Suelen presentarse en las zonas no dependientes del pulmón y refleja el daño inducido por el respirador <sup>(49; 367)</sup>. La severidad de las secuelas radiológicas y los cambios reticulares podrían guardar relación con la duración de la ventilación mecánica <sup>(366)</sup>.

HRQL es una importante medición centrada en el paciente, que nos permite valorar su recuperación tras una enfermedad crítica, valorando las secuelas en la funcionalidad física, social, emocional y neurocognitiva.

La debilidad muscular adquirida en la UCI, secundaria a la pérdida de masa muscular, es el mayor determinante del pobre pronóstico funcional <sup>(58; 362; 360; 364; 365)</sup>. Los factores de riesgo que se han descrito para su desarrollo incluyen factores no modificables, como la disfunción multiorgánica y la severidad de la enfermedad subyacente, y factores modificables como son la inmovilización muscular, la

hiperglucemia, la corticoterapia y los relajantes musculares<sup>(368)</sup>. Los pacientes presentan un importante deterioro en la capacidad de realizar ejercicio físico, valorado mediante la distancia caminada en 6 minutos, con una función pulmonar relativamente preservada. Al año del episodio, sigue existiendo una marcada y persistente debilidad muscular<sup>(58)</sup>, que se mantiene tras 5 años del alta de UCI<sup>(364)</sup>. Los factores que influyen en la falta de recuperación funcional incluyen el sexo femenino, la exposición a corticoterapia sistémica, la comorbilidades previas y la tasa de mejora del daño pulmonar durante la estancia en UCI<sup>(58; 369)</sup>. Son muchas las secuelas físicas que pueden influir en los resultados funcionales: la pérdida de peso durante el ingreso en UCI, que llega a ser hasta del 18% sobre el peso basal, recuperándose en el 70% de los pacientes a los 2 años del episodio<sup>(10; 58)</sup>, la estenosis traqueal, la osificación heterotrópica, el hombro congelado, la ronquera y los cambios en la voz, la sordera neurosensorial o la neuropatía por atrapamiento humeral y peronea.

El espectro de secuelas neuropsicológicas es amplio y de una intensidad variable. Se pueden dividir a su vez en cognitivas y psicológicas, haciendo referencia a la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático y el insomnio. Pueden ocurrir a cualquier edad, siendo su prevalencia en los supervivientes a un SDRA de 70-100% al alta hospitalaria, descendiendo al 46-80% al año del episodio, al 20-47% a los 2 años y al 20% a los 5 años<sup>(370)</sup>.

En cuanto a las alteraciones cognitivas, afectan a una gran variedad de dominios, incluyendo la atención, la visión espacial, la memoria declarativa y la función ejecutiva; y persisten en el 36% de los pacientes a los 6 meses del episodio y el 25% a los 12 meses<sup>(363; 364; 371; 372)</sup>. Aún no se tiene la certeza de si estas disfunciones se deben a la enfermedad crítica y sus tratamientos o está en relación con la comorbilidad previa<sup>(366)</sup>. Su mecanismo es multifactorial, y la evidencia actual no defiende que exista asociación con la severidad de la enfermedad ni con la edad avanzada. La hipoxemia prolongada, la hipotensión, la presión venosa central baja, la hiperglucemia se han asociado con alteraciones cognitivas a los 12 meses de seguimiento<sup>(363; 373)</sup>. No existen datos

suficientes acerca de intervenciones durante el ingreso en UCI que pueden prevenir o mejorar las secuelas cognitivas en los supervivientes.

El 23 % de los pacientes presentan alteraciones psicológicas que comprenden la alteración del estado de ánimo, con síntomas entre moderados y severos de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático. Los antecedentes de enfermedad psiquiátrica previa y el las dosis altas de sedación durante el ingreso en UCI son factores de riesgo para su desarrollo, mientras que el uso de corticoides puede prevenir su aparición.

Las secuelas estéticas, relacionadas con los estigmas de los cuidados médicos, como son las cicatrices secundarias a intervenciones quirúrgicas, implantación de drenajes endotorácicos, canalización de vías centrales y arteriales, realización de traqueostomía, las estrías secundarias a la sobrecarga hídrica, las escaras faciales secundarias al prono o la ventilación mecánica no invasiva, contribuyen a los resultados de estado emocional y social, pudiendo producir aislamiento del paciente <sup>(58; 366)</sup>.

Hay evidencia de que determinadas intervenciones en UCI se asocian con los resultados a largo plazo de los supervivientes. Una estrategia conservadora en el manejo de los fluidos se asocia con el desarrollo de secuelas neuropsicológicas <sup>(373)</sup>; el trastorno por estrés postraumático pudiera estar relacionado con niveles sistémicos altos de norepinefrina <sup>(374)</sup>; un adecuado aporte calórico se asocia con una disminución de la mortalidad y una mejora en la funcionalidad física <sup>(375)</sup>, al igual que un control estricto de la glucemia <sup>(376)</sup>; la hipoglucemia se asocia con el desarrollo de depresión y otros trastornos del estado anímico <sup>(377)</sup>. Estudios de cohortes han demostrado que, tanto el desarrollo de delirio en la UCI como su duración, muestra una asociación independiente con el desarrollo de discapacidades cognitivas <sup>(372; 378; 379)</sup>. El uso de haloperidol o antipsicóticos atípicos, puede prevenir o atenuar el deliro intra-UCI y por lo tanto mejorar los resultados cognitivos en los supervivientes <sup>(380)</sup>.

El impacto de las secuelas tras el ingreso en UCI es considerable, puesto que casi la mitad de los pacientes que sobreviven a un SDRA no se reincorporan a su trabajo habitual al año del episodio y un tercio sigue sin reincorporarse a los dos años, tanto por limitación física como por motivos psicológicos<sup>(10; 58)</sup>.



## 2.- OBJETIVOS



## 2. OBJETIVOS.

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es un proceso inflamatorio de edema pulmonar de origen no-cardiogénico, reducida *compliance* e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, que se caracteriza por hipoxemia refractaria a la oxigenoterapia convencional, por lo que se precisa de soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva en la mayoría de los casos.

En las 2 últimas décadas, nuestras metas como intensivistas en el soporte respiratorio invasivo de los pacientes con SDRA ha cambiado drásticamente. En la actualidad contamos con una robusta evidencia obtenida en estudios controlados aleatorizados que demuestra que nuestras acciones tienen implicación en los resultados de los enfermos, incluida la mortalidad. El reconocimiento de que la ventilación mecánica puede contribuir a la morbi-mortalidad de nuestros enfermos es el avance más importante en el manejo del paciente con SDRA. Consiguientemente, evitar o al menos reducir al máximo los efectos deletéreos de la misma, es primordial a la hora de decidir qué estrategia ventilatoria aplicamos.

En la década de los noventa se comienza a ver un cambio gradual en la práctica clínica secundario a la concienciación de que la ventilación mecánica con volúmenes corrientes altos tiene efectos perjudiciales para el enfermo. Es el ARDS Network <sup>(8)</sup>, publicado en el año 2000, el que marca un hito fundamental en el manejo del SDRA, puesto que demostró que el uso de volúmenes corrientes bajos aumentaba la supervivencia de manera significativa frente a la estrategia tradicional con volúmenes corrientes altos. Esto condujo a la aceptación general en la comunidad médica de la importancia clínica de la lesión inducida por el respirador.



Recientemente se ha probado otras acciones que mejoran el pronóstico de los enfermos. El tratamiento no prolongado con relajantes neuromusculares y la posición en decúbito prono aumentan de manera significativa la supervivencia en pacientes con SDRA que cumplen, según la definición de Berlín, los criterios de severidad<sup>(273; 276)</sup>.

Uno de los mayores logros de la medicina intensiva actual es el descenso sustancial que ha experimentado la mortalidad de los pacientes con SDRA, situándose en torno al 40% según los estudios recientes<sup>(75)</sup>. Estas mejoras en el pronóstico, son fundamentalmente secundarias a la disminución de la iatrogenia, puesto que a pesar de los esfuerzos experimentales aún no se ha encontrado un tratamiento farmacológico eficaz. La optimización en el diagnóstico y tratamiento del factor predisponente, la disminución de la lesión inducida por el respirador, la reducción de la dosis y duración de la sedación, la estrategia restrictiva en el manejo volumétrico y la mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones han jugado un papel esencial en la mejoría del pronóstico de los enfermos.

No hay que olvidar que los supervivientes a un SDRA representan un subgrupo importante de pacientes críticos complejos y con estancias normalmente prolongadas en UCI. Se comenzó valorando la recuperación de la funcionalidad pulmonar tras el episodio agudo. Las observaciones de que la lesión del sistema nervioso central, el desgaste y la debilidad muscular son comunes y el resultado consecuente tras un episodio de SDRA, cambiaron la perspectiva. Lo que comenzó como un estudio de inflamación pulmonar se ha extendido a la comprensión de la afectación sistémica del SDRA, con deterioro de sistemas tan importantes como el aparato locomotor o el sistema nervioso central y periférico durante la enfermedad crítica y que van a determinar la calidad de vida de los enfermos. Por tanto, los esfuerzos actuales se centran en caracterizar el impacto del SDRA en la función fisiológica pulmonar y en la calidad de vida.

La evaluación de la calidad de vida general y específicamente relacionada con la enfermedad después de un episodio de SDRA, ha evolucionado para incluir una evaluación detallada del estado funcional, la capacidad de ejercicio, la morbilidad neuropsicológica y el seguimiento presencial para catalogar y describir las consecuencias del episodio de SDRA y sus repercusiones a largo plazo para el paciente y su familia.

Existe evidencia que correlaciona determinados factores riesgo y acciones terapéuticas durante el ingreso en UCI con el desarrollo de secuelas a largo plazo. Algunos de ellos no son modificables, como la edad, la severidad del cuadro o la presencia de fracaso multiórgánico. Otros, sin embargo, sí son modificables, como la inmovilización prolongada, la hipoxemia prolongada, la hipotensión, el mal control glucémico, altas dosis de sedantes, inadecuado soporte nutricional o estrategia liberal en el manejo de fluidos.

Dado que el porcentaje de pacientes que sobrevive a un episodio de SDRA es cada vez mayor, es necesario el conocimiento de las secuelas y los factores de riesgo implicados en su desarrollo, con especial atención en aquellos en los que nosotros como médicos podemos influir tanto positiva como negativamente.

La mayoría de los estudios prospectivos sobre la evaluación de las secuelas de los supervivientes a un SDRA, limitan el seguimiento a los 2 primeros años tras el episodio agudo y cuando el modo de programar el respirador no estaba orientado a hacer una estrategia ventilatoria que incluyera la protección pulmonar. Es prácticamente nula la evidencia que existe más allá de estos 2 primeros años, especialmente en los que se refiere a función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud.

En base a estos planteamientos, hemos concretado nuestra investigación en estudiar las secuelas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un SDRA pasados

los dos primeros años del episodio agudo y en la era de la ventilación mecánica con estrategia protectora. Los objetivos de nuestro estudio son los siguientes:

- Cuantificar el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, mediante:
  - Cuestionario respiratorio de *Saint George* o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), específicamente diseñado para pacientes con enfermedad respiratoria crónica<sup>(381)</sup>.
  - La escala de disnea mMRC<sup>(382)</sup>.
- Valorar la capacidad de esfuerzo mediante el test de la marcha de 6 minutos o *six-minute walk test* (6MWT), que se realizó siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* o Sociedad Torácica Americana (ATS)<sup>(383)</sup>.
- Valorar la función respiratoria, para lo que se realizó :
  - Espirometría pulmonar forzada.
  - Pletismografía.
  - Determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por respiración única.
- Estudiar la presencia de secuelas morfológicas mediante la realización de TAC helicoidal torácico de alta resolución (TACAR).
- Identificar los posibles factores relacionados con la presencia de secuelas a largo plazo, ya sean derivados de las características del SDRA o derivados de su tratamiento.

# 3.- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.



### **3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El estudio consta de dos fases. En la primera, se realizó un estudio retrospectivo en la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Príncipe de Asturias. En la segunda fase, se realizó un estudio observacional prospectivo que consta de dos visitas presenciales.

#### **3.2. SERIE ESTUDIADA.**

Mediante el estudio retrospectivo de la base de datos de la UCI realizado en la fase inicial, se identificaron todos los pacientes que habían padecido un episodio de SDRA en un periodo de 6 años.

Los criterios aplicados para definir el SDRA fueron los de la AECC<sup>(15)</sup>:

- Inicio agudo del cuadro en presencia de uno o varios factores de riesgo para desarrollar el síndrome.
- Hipoxemia definida por una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg, independientemente del nivel de PEEP aplicado.
- Presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía antero-posterior de tórax.
- Ausencia de evidencia clínica de hipertensión en la aurícula izquierda o presión de enclavamiento pulmonar (PCP) menor de 18 mmHg.

Todos los pacientes fueron ventilados con una estrategia protectora. Inicialmente eran ventilados en modo volumen control, con un volumen corriente ajustado a 6-8 ml/kg peso ideal, estimado según la altura con las fórmulas del protocolo ARDS Network<sup>(8)</sup> (Tabla 4).

- Hombre:  $V_t = 50 + 0.91 \times (\text{altura en cm} - 152,4)$
- Mujer:  $V_t = 45,5 + 0.91 \times (\text{altura en cm} - 152,4)$

**Tabla 4. Volumen corriente en función del peso ideal.**

Altura en cm		150	155	160	165	170	175	180	185
Hombre (Vt en ml)	6 ml/kg	290	320	340	370	400	425	450	480
	8 ml/kg	385	420	455	500	530	565	600	640
Mujer (Vt en ml)	6 ml/kg	260	290	320	340	370	400	425	450
	8 ml/kg	350	380	420	455	500	530	565	600

La frecuencia respiratoria inicial se programaba en 30 respiraciones por minuto (rpm), con una relación inspiración: espiración (I:E) de 1:2.

A los 30 minutos de haberse iniciado la ventilación mecánica, se extraían unos gases de control. Según el resultado de los mismos, los parámetros del respirador se reajustaban para lograr los siguientes objetivos:

- Mantener un pH entre 7,30 y 7,45. En caso de alcalosis respiratoria, definida por  $\text{pH} > 7,45$ , se disminuía la frecuencia respiratoria hasta alcanzar el pH objetivo. En caso de acidosis respiratoria leve, definida por pH entre 7,15 y 7,30, se aumentaba la frecuencia respiratoria hasta un máximo de 35 rpm. En caso de no alcanzar el pH objetivo, se iniciaba perfusión de bicarbonato. En caso de acidosis respiratoria severa, definida por  $\text{pH} < 7,15$ , que no se

controlaba ni con el aumento de la frecuencia respiratoria ni con la perfusión de bicarbonato, se aumentaba el Vt en 1 ml/kg.

- Mantener un nivel de oxigenación adecuada, definido por PaO<sub>2</sub> entre 55 y 80 mmHg o SpO<sub>2</sub> entre 88 y 95%.
- Mantener una presión meseta o *presión plateau* (Pplat) menor o igual a 30 cmH<sub>2</sub>O. Estaba permitido un nivel mayor de presión, hasta 35 cmH<sub>2</sub>O si el paciente presentaba acidosis respiratoria severa a pesar de una frecuencia respiratoria de 35 rpm y del tratamiento con bicarbonato en perfusión intravenosa.

Se consideraba el cambio de modo ventilatorio a presión control en caso de fracaso de la ventilación convencional en volumen control, definido por la presencia de acidosis respiratoria no corregible mediante las medidas señaladas o la presencia de hipoxemia refractaria definida por la presencia de PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg a pesar de por FiO<sub>2</sub> de 1.

El nivel de PEEP se calculaba a diario ajustándose según de el punto de inflexión de la curva P-V. Se aplicó el protocolo descrito en el estudio realizado por Suter *et al* <sup>(384)</sup>. Si el paciente estaba ventilado en VC, se realizaban pequeños incrementos progresivos de PEEP, de 2 en 2 cmH<sub>2</sub>O, midiendo la presión meseta resultante en cada nivel de PEEP. La Pplat se calculaba realizando una pausa inspiratoria en el primer segundo de la misma. Cuando el incremento de la Pplat era superior al incremento de PEEP, el nivel de PEEP óptimo se consideraba el inmediatamente inferior, tras comprobar que suponía una mejora en la oxigenación sin repercusión hemodinámica. Si el paciente estaba ventilado en PC, se realizan pequeños incrementos de PEEP de igual manera, con limitación de la presión en 35 cmH<sub>2</sub>O, permitiendo la disminución en el Vt consecuente. La PEEP óptima se consideraba



aquella con la que se conseguía mejor *compliance*, calculada mediante la siguiente fórmula:

- Compliance =  $V_t / (P_{plat} - PEEP)$

El nivel de  $FiO_2$  se ajustaba para mantener una oxigenación adecuada, entendiendo como tal una  $PaO_2$  entre 55 y 80 mmHg o una  $SpO_2$  entre 88 y 95%. Se intentaba mantener una  $P_{plat} < 30$  cmH<sub>2</sub>O. Cuando aumentaban las presiones en la vía aérea, se ajustaba el  $V_t$  para disminuirlas, ajustándose según el pH y  $pCO_2$  del enfermo.

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

- Edad menor a 18 años.
- Paciente en ventilación mecánica que no cumplían los criterios de SDRA descritos.
- No haber sobrevivido durante más de 2 años al episodio agudo.
- Pacientes con enfermedad terminal y escasa expectativa de vida.
- Pacientes que deniegan su inclusión en el estudio.

El estudio se terminaba de manera precoz únicamente si el paciente así lo demandaba.

### 3.3. MATERIAL Y MÉTODOS.

#### 3.3.1. FASE 1: ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Se realizó la búsqueda en la base de datos de la UCI identificando, durante un periodo de 6 años, a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, haber sufrido un episodio de SDRA definido por los criterios de la AECC<sup>(15)</sup> y haber sobrevivido durante al menos dos años al alta hospitalaria tras el episodio agudo. Se recogieron de manera retrospectiva las variables relacionadas con el ingreso en UCI de los supervivientes:

- Gravedad del episodio, medida por la escala APACHE II<sup>(385)</sup> (Tabla 5) y SOFA<sup>(386)</sup> (Tabla 6).
- Presencia de disfunción multiorgánica: se definió la existencia de fallo orgánico como una puntuación mayor a 2 en la escala SOFA<sup>(386)</sup> para cada órgano estudiado, definiéndose como disfunción multiorgánica la presencia de fallo de 2 ó más órganos.
- Factor desencadenante del SDRA.
- Severidad del SDRA medido por el índice de lesión pulmonar o escala LIS<sup>(14)</sup>. La puntuación en la escala LIS se calculaba a diario durante el ingreso en UCI. Para nuestro estudio, se recogió la puntuación al ingreso y la mayor puntuación obtenida en la escala durante toda la evolución del episodio, a la que se denominó “peor LIS”.
- Variables ventilatorias: nivel de PEEP aplicado, fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), días de presión meseta > a 30 cmH<sub>2</sub>O.

- Necesidad de terapia coadyuvante: decúbito prono, corticoterapia, relajantes musculares y óxido nítrico inhalado.
- Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica: neumonía asociada a ventilación mecánica, definida como aparición de un nuevo infiltrado radiológico en la radiografía de tórax pasadas 48 horas de ingreso, fiebre sin otra causa que lo justificara, neutrofilia o neutropenia y al menos uno de los siguientes: secreciones purulentas, empeoramiento de los síntomas respiratorios, auscultación sugestiva o deterior gasométrico <sup>(189)</sup>.
- Días de ventilación mecánica.
- Presencia de polineuropatía del paciente crítico.
- Días de estancia en UCI.
- Días de estancia hospitalaria.

**Tabla 5. Sistema de puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II).**

<b>A. Variables fisiológicas.</b>					
Puntuación	0	1	2	3	4
Temperatura central (°C)	36,0-38,4	38,5 - 38,9 34,0 - 35,9	32,0 - 33,9	39,0 - 40,9 30,0 - 31,9	> 41,0 < 29,9
Presión arterial media (mmHg)	70 - 109		110 - 129 50 - 69	130 - 159	>160 <49
Frecuencia cardiaca (latidos/ min)	70 - 109		110 - 139 55 - 69	140 - 179 40 - 54	> 180 < 39
Frecuencia respiratoria	12 - 24	25 - 34 10 - 11	6 - 9	35 - 49	>50 <5
Oxigenación <sup>#</sup> :	PaO <sub>2</sub>	> 70	61 - 70	55 - 60	< 55
	A-aDO <sub>2</sub>	< 200	200 - 349	350 - 499	>500
pH arterial	7,33 - 7,49	7,50 - 7,59	7,25 - 7,32	7,60 - 7,69 7,15 - 7,24	> 7,70 < 7,15
Sodio (mMol/l)	130 - 149	150 - 154	155 - 159 120 - 129	160 - 179 111 - 119	>180 < 110
Potasio (mMol/l)	3,5 - 5,4	5,5 - 5,9 3,0 - 3,4	2,5 - 2,9	6 - 6,9	>7,0 < 2,5
Creatinina (mg/100ml) <sup>Δ</sup>	0,6 - 1,4		1,5 - 1,9 <0,6	2 - 3,4	> 3,5
Hematocrito (%)	30 - 45,9	46 - 49,9	50 - 59,9 20 - 29,9		> 60 < 20
Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /l)	3 - 14,9	15 - 19,9	20 - 39,9 1 - 2,9		> 40 < 1
Glasgow Coma Score <sup>12</sup> (GCS):15- GCS	14 - 15	11 - 13	9 - 10	6 - 8	< 6
<b>B. Edad.</b>					
Años	< 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75
Puntos	0	2	3	5	6
<b>C. Estado de salud crónico.</b>					
Si el paciente presenta historia previa de insuficiencia grave de órganos o compromiso inmunitario (ver definiciones), añadir:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 puntos: para pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente.</li> <li>• 2 puntos: para pacientes de cirugía electiva.</li> </ul>					
Definiciones:					
<b>Hepático:</b> cirrosis diagnosticada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios previos de sangrado gastrointestinal atribuidos a hipertensión portal; episodios previos de encefalopatía hepática, coma o fallo hepático.					
<b>Cardiovascular:</b> clase IV de la New York Heart Association.					
<b>Respiratorio:</b> situación crónica documentada de hipoxemia, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (> 40 mmHg) o dependencia del respirador; enfermedad respiratoria crónica restrictiva obstructiva o vascular, con limitación severa al ejercicio (p. ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas).					
<b>Renal:</b> enfermedad dependiente de diálisis crónica.					
<b>Compromiso inmunitario:</b> ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a la infección (p.ej. inmunosupresión, radiación, quimioterapia, altas dosis de esteroides recientes o en tratamiento a largo plazo); tiene una enfermedad que está suficientemente avanzada como para suprimir la resistencia a la infección (p.ej. leucemia, linfoma o SIDA).					
El valor de la escala APACHE II es la suma de A + B + C.					
# Si la fracción inspirada de oxígeno (FiO <sub>2</sub> ) es < 0,5 se asignan puntos al gradiente alveolo- arterial de oxígeno (A-aDO <sub>2</sub> ). Si la FiO <sub>2</sub> es < 0,5, se asignarán puntos a la presión parcial de oxígeno arterial (PaO <sub>2</sub> ).					
Δ La creatinina tendrá doble puntuación en presencia de fracaso renal agudo.					

**Tabla 6. Escala de fallo orgánico secundario a sepsis o SOFA (*Sepsis-Related Organ Failure Assessment*).**

	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 100 con soporte respiratorio
Coagulación (plaquetas x 1.000)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hepático: bilirrubina (mg/dl).	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	≥ 12
Cardio-vascular <sup>△</sup> .	No hipotensión	TAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 µcg/kg/min Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina > 5 µcg/kg/min Adrenalina ≤ 0,1 µcg/kg/min Noradrenalina ≤ 0,1 µcg/kg/min	Dopamina > 5 µcg/kg/min Adrenalina > 0,1 µcg/kg/min Noradrenalina > 0,1 µcg/kg/min
Neurológico(Glasgow*)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal: creatinina (mg/dl) o diuresis en 24h.	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
SOFA = suma de los peores valores alcanzados. <sup>△</sup> Fármacos inotrópicos administrados durante al menos una hora. * Escala de coma de Glasgow <sup>(387)</sup> .					

### 3.3.2. FASE 2: ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO.

Tras la fase inicial en la que se seleccionó a los pacientes del estudio, se contactó telefónicamente con ellos. Aquellos que aceptaron participar, entraron a formar parte del estudio observacional prospectivo, que constaba de dos visitas presenciales.

La primera visita se iniciaba explicando las características y objetivos del estudio, se solventaban las posibles dudas que el paciente podía tener y se solicitaba la firma del consentimiento informado. Una vez aportada la información requerida y habiendo obtenido el consentimiento del paciente, se realizaba una entrevista clínica que incluía variables demográficas comunes, el intervalo en meses entre el episodio de

SDRA y la realización del estudio, antecedentes de tabaquismo y comorbilidad respiratoria y cardiológica. Seguidamente se cumplimentaba el cuestionario de *Saint George* para la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud y la escala de disnea mMRC. Por último, se realizaba la valoración de la capacidad de esfuerzo mediante test de la marcha de 6 minutos.

En la segunda visita, se realizaban las pruebas de función respiratoria y un TAC torácico de alta resolución para valorar radiológicamente la presencia de secuelas morfológicas.

Los resultados de las pruebas realizadas se comunicaban según la demanda del paciente, o bien telefónicamente o bien en una tercera visita presencial. La presencia de hallazgos patológico era comunicado de manera inmediata al enfermo y remitido al especialista pertinente.

#### **3.3.2.1. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.**

Para la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud de nuestros enfermos, utilizamos el cuestionario respiratorio de *Saint George* o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) y la escala de disnea del *Medical Research Council* (mMRC). Se optó por escalas clínicas puesto que son las que guardan mejor relación con el grado de discapacidad<sup>(388)</sup>.

El SGRQ<sup>(381)</sup> es un cuestionario que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud y su deterioro específico por enfermedades respiratorias. Esta herramienta fue diseñada para cuantificar el efecto total de la enfermedad, con la única diferencia en comparación con las escalas no específicas de patología respiratoria, que los ítems de

medida fueron diseñados para alcanzar una alta sensibilidad dentro de un rango concreto y limitado de condiciones clínicas <sup>(381)</sup>. Contiene 76 ítems divididos en 3 dominios diferentes. El dominio síntomas contiene ítems que hacen referencia a la frecuencia y severidad de los síntomas respiratorios. El dominio actividad contiene preguntas y frases que cubren la limitación de la actividad debida a la disnea. El dominio impacto recoge aspectos referidos a las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidas por la enfermedad respiratoria. Se obtiene una puntuación por cada uno de los dominios y una puntuación global. La escala de puntuación tiene un rango entre 0, lo que es indicativo de buena salud, y 100, que indica mala salud. Se considera un cambio significativo la variación en la puntuación de un mínimo de 4 puntos. Otra estrategia de interpretación es la comparación con normas poblacionales de referencia <sup>(389)</sup>, que dan sentido a la puntuación obtenida al situarla a una determinada distancia del valor esperado.

La tos y la disnea son los síntomas que más fuertemente se correlacionan con el dominio síntomas del cuestionario. El test de la marcha y la escala de disnea mMRC se correlacionan con el dominio actividad. El dominio impacto se correlaciona con la el grado de ansiedad, la distancia recorrida, disnea y las dificultad respiratoria. La FEV<sub>1</sub> muestra una correlación moderada con la puntuación total del cuestionario. Por el contrario, hay una baja correlación entre los dominios síntomas y actividad y el nivel de ansiedad, lo cual es esperable puesto que la morbilidad psicológica puede influir en la notificación de los síntomas respiratorios <sup>(381)</sup>.

El SGRQ inicialmente fue diseñado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud específicamente en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Este es el propósito de usarla en nuestro estudio, evaluar concretamente el impacto de la patología respiratoria en la calidad de vida relacionada con la salud de los supervivientes a un episodio de SDRA. Ya ha sido utilizada con anterioridad en otros estudios con el mismo propósito <sup>(360; 402; 404; 407)</sup>.

La puntuación obtenida por nuestros pacientes se comparó con los valores de referencia según sexo y edad de la versión del SGRQ validada en castellano <sup>(390)</sup>. En el Anexo I se muestra el SGRQ con el valor de cada uno de los ítems.

La escala de disnea mMRC <sup>(382)</sup> es la escala de Fletcher *et al* de 1952 revisada por Schilling en 1955 (Tabla 7). Consta de 5 niveles, siendo a mayor puntuación menor la tolerancia a la actividad debido a la disnea. Es la recomendada por la Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para las enfermedades obstructivas. Se relaciona mejor con la calidad de vida que las variables funcionales basales, de hecho la percepción de disnea puede ser muy desigual entre pacientes con similar grado de obstrucción. Es muy sencilla de realizar, práctica y guarda relación con las tareas cotidianas. Tiene como limitación que sólo se centra en una dimensión de la tarea, que es la magnitud.

**Tabla 7. Escala de disnea mMCR**

MAGNITUD	GRADO	CARACTERÍSTICAS
Nada	0	Sin disnea, excepto ejercicios extenuantes.
Leve	1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente leve.
Moderada	2	La disnea le produce incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que para a descansar al andar en llano al propio paso.
Grave	3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano.
Muy grave.	4	La disnea le impide salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.



### **3.3.2.2. VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE ESFUERZO.**

La tolerancia al ejercicio fue evaluada mediante el test de la marcha de 6 minutos o *six-minute walk test* (6MWT), que se realizó siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* o Sociedad Torácica Americana (ATS)<sup>(391)</sup>.

6MWT es una prueba fácil de realizar, reproducible, bien tolerada y más representativa de las actividades de la vida diaria que otros test utilizados para evaluar la capacidad de ejercicio. Este test mide la distancia que el paciente puede recorrer a paso ligero sobre un piso liso en un periodo de 6 minutos. Evalúa la respuesta global e integrada de todos los sistemas involucrados durante el ejercicio físico, lo que incluye el aparato respiratorio, cardiovascular, las unidades neuromusculares y el metabolismo muscular. No proporciona información específica del funcionamiento de cada uno de los diferentes órganos y sistemas implicados durante la actividad física ni de los mecanismos de la limitación al ejercicio físico. Al ser el paciente el que establece la intensidad del ejercicio, pudiendo parar y descansar durante la prueba, el 6MWT valora el nivel submáximo de capacidad funcional. Puesto que para la mayoría de las actividades de la vida diaria no necesitamos un nivel de esfuerzo máximo, el 6MWT refleja mejor la capacidad funcional de los enfermos en su día a día. El test está indicado para valorar el estado funcional de los pacientes, existiendo correlación entre la distancia recorrida durante los 6 minutos y la calidad de vida referida. Estaría contraindicada su realización en pacientes con historia reciente de cardiopatía isquémica reciente, siendo la hipertensión y la taquicardia contraindicaciones relativas.

La prueba la realizamos en el área del hospital habilitada para ello, que cuenta tal y como indicad la ATS, con una superficie plana de 30 metros (m) de longitud, marcada cada 3 metros y con una señal indicativa del punto de partida, que coincide con el final de cada vuelta completa de 60 metros. Para el test se colocaban indicadores en los puntos de giro. Previamente a la realización de la prueba se descartaba la presencia

de contraindicaciones para su desarrollo, se tomaba la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>). Durante el 6MWT se registró de forma continua SpO<sub>2</sub>. Se consideró criterio de parada de la prueba una SpO<sub>2</sub> < 85% o la aparición de dolor torácico o disnea intolerable.

Como variables para el análisis, se recogió la SpO<sub>2</sub> al inicio y al final de la prueba, y la *six-minutes walk distance* o distancia recorrida durante los 6 minutos de la prueba (6MWD). Puesto que la edad, el peso, la altura y sexo puede afectar de manera independiente a la distancia recorrida durante el test, ésta fue interpretada con respecto a los valores de referencia de *Enright y Sherill*<sup>(392)</sup>:

- Hombres:  $6MWD = (7,57 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (5,02 \times \text{edad}) - (1,76 \times \text{peso}_{\text{kg}}) - 309 \text{ m.}$
- Mujeres:  $6MWD = (2,11 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (5,78 \times \text{edad}) - (2,29 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + 667 \text{ m.}$

### **3.3.2.3. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR.**

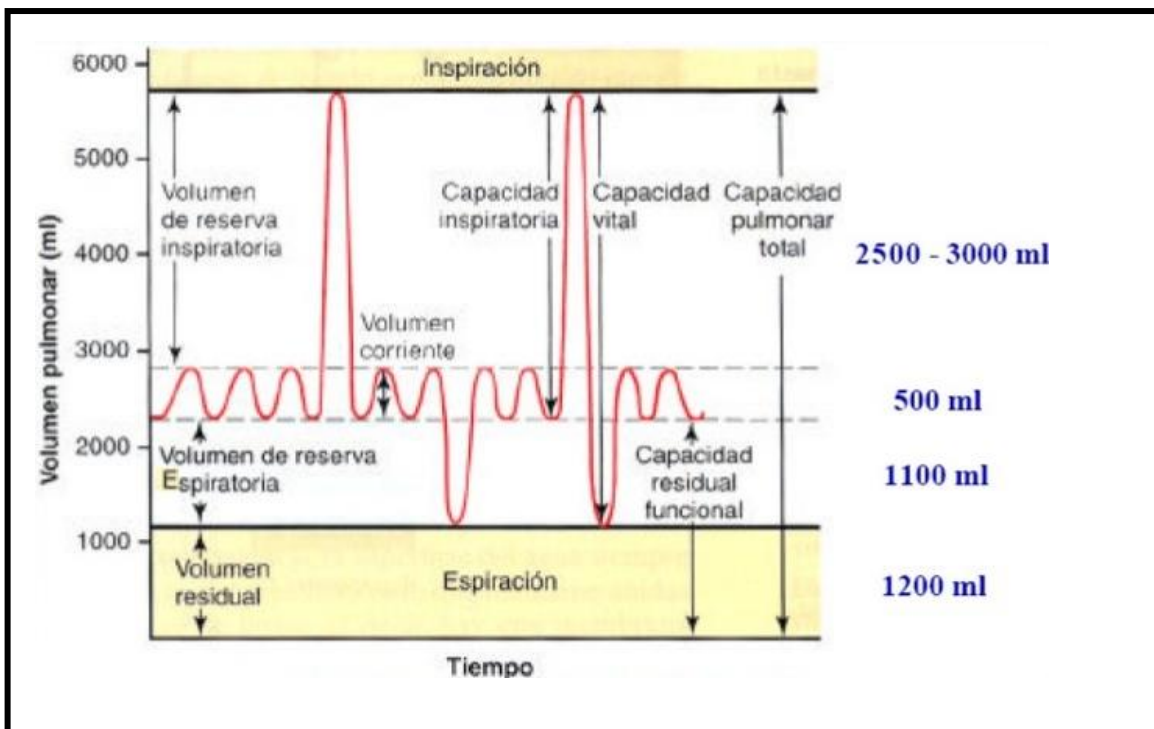
Para la valoración de la función respiratoria, se realizó una espirometría forzada, plestismografía y determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por respiración única.

La espirometría es la prueba básica para el estudio de la función pulmonar. Mide el volumen de aire que los pulmonares movilizan en función del tiempo. Es una exploración fácil, reproducible, no invasiva y muy representativa de la capacidad ventilatoria. Para considerar la prueba valorable debe cumplir unos criterios: los trazados no deben contener artefactos, debe incluirse en el trazado los 0,25 segundos anteriores a la espiración, no debe producirse amputación en el final de la espiración, el inicio de la maniobra debe ser mediante extrapolación retrógrada, siendo el volumen extrapolado menor del 5% de al CVP o 150 ml, el tiempo de espiración debe ser

preferiblemente superior a 6 segundos, el final de la maniobra se debe considerar cuando el cambio de volumen no supera los 25 ml.

La espirometría presenta limitaciones en el estudio de la función pulmonar, ya que no es capaz de medir los volúmenes de aire que los pulmones no pueden movilizar. La pletismografía corporal constituye el método más eficaz para la determinación de dichos volúmenes. Los volúmenes estáticos se distribuyen en varios compartimentos, siendo la suma de varios de ellos lo que constituye una capacidad pulmonar. (Figura 12).

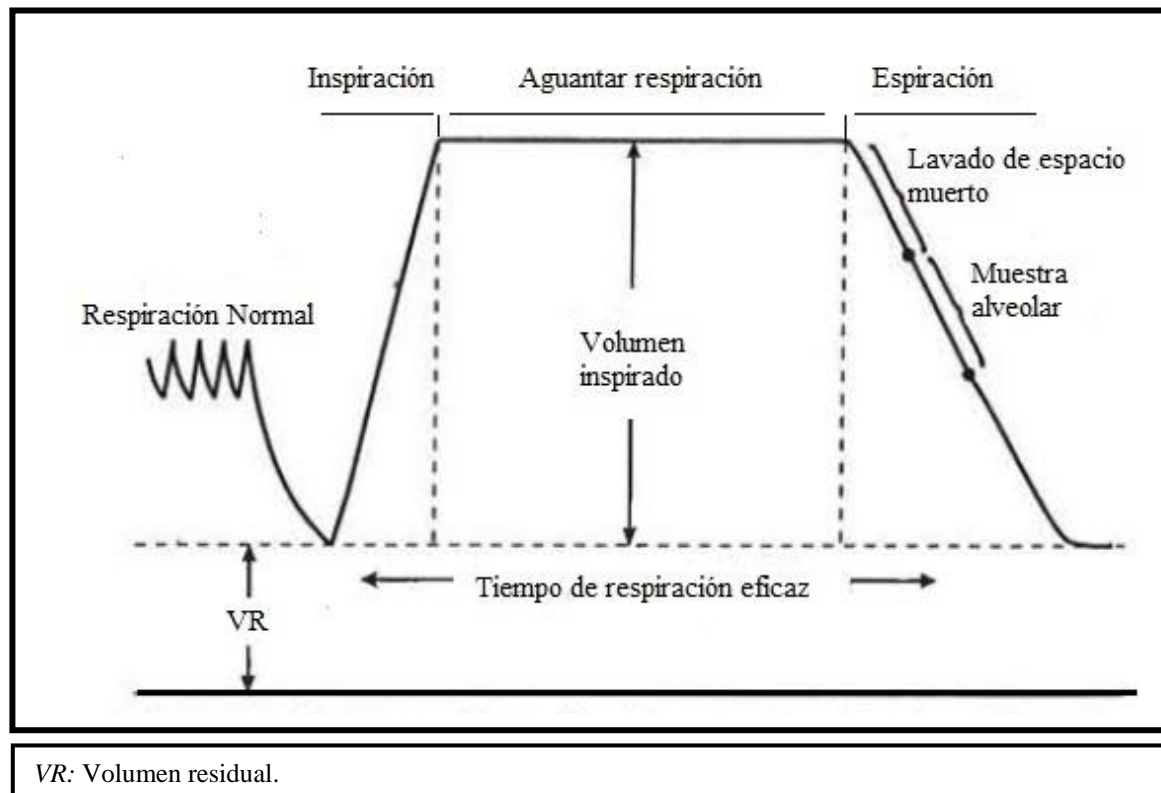
**Figura 12. Volúmenes y capacidades pulmonares.**



La pletismografía corporal está basada en la aplicación de la ley de Boyle-Mariotte, que establece que a temperatura constante, el volumen de gas es inversamente proporcional a su presión. El pletismógrafo utilizado para las exploraciones del estudio, es un pletismógrafo de volumen constante, por lo que registra cambios de presión. Consta de una cabina hermética y rígida de volumen conocido donde el paciente respira a través de un sistema formado por un boquilla, una válvula para interrumpir el flujo de aire y un neumotacógrafo. Entre la boquilla y la válvula existe un transductor que mide la presión en la boca. Un segundo transductor mide la presión dentro de la cabina. La pletismografía mide todo el gas intratorácico al final de la espiración a volumen corriente, evaluando así el volumen de gas.

La capacidad de difusión del monóxido de carbono es el volumen de CO transferido a la sangres por unidad de tiempo y por gradiente de presión parcial del gas. Su medición se realizó mediante la técnica de respiración única, que es considerada la técnica de referencia (Figura 13 Adaptada <sup>(393)</sup>). Teóricamente después de inspirar una mezcla de gas conteniendo CO, la fracción alveolar del mismo o su presión disminuyen exponencialmente con el tiempo durante una pausa de apnea, debido a que el CO difunde a la sangre. Si la fracción alveolar de CO se conoce al principio y final del intervalo de tiempo, es posible calcular la constante de descenso exponencial de la relación o *KCO*. El paciente respira por medio de un sistema de válvulas, y después de una espiración máxima, inspira una capacidad vital con una mezcla de gases conocida: 0,3% de CO, de 5-10% de He, 21% de O<sub>2</sub> y el resto de nitrógeno. A continuación se debe mantener la respiración durante unos 10 segundos (tiempo de apnea) y se realiza finalmente una espiración rápida. La muestra alveolar se considera después de eliminar del inicio de la espiración el volumen de gas correspondiente al espacio muerto que no ha intervenido en la transferencia de gases (750-1000 ml). En esta muestra de gas alveolar se mide la concentración de helio y la concentración de CO. Con los datos así obtenidos se calcula la DLCO. Para calcular el volumen alveolar al que no accedido el CO utilizamos la dilución de helio, que al ser un gas inerte no atraviesa la membrana alvéolo-capilar.

Figura 13. Determinación de DLCO por la técnica de respiración única.



El equipo espirómetro utilizado para la prueba fue un equipo Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH, Würzburg, Alemania). Los volúmenes y capacidades pulmonares que se determinaron fueron:

- Capacidad vital forzada (CVF): Representa el volumen de gas que se moviliza tras una espiración forzada y completa partiendo de una inspiración forzada.
- *Forced expiratory volumen* o volumen espiratorio forzado ( $FEV_1$ ): Es el volumen de gas exhalado en un tiempo específico empezando desde la maniobra de la CVF, es decir, desde una inspiración forzada. Normalmente el tiempo utilizado es el primer segundo, por lo que se simboliza  $FEV_1$ .

- Índice de *Tiffenau* (IT) = Relación  $FEV_1/CVF$ .
- Capacidad pulmonar total (CPT): Es el volumen de gas contenido en el pulmón tras una inspiración forzada.
- Volumen residual (VR): Es el volumen de gas remanente en el pulmón al final de una espiración forzada.
- Relación VR/CPT
- *Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* o capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO): Es el volumen de CO transferido a la sangre por unidad de tiempo y por gradiente de presión parcial del gas.
- Volumen alveolar (VA).
- Constante de difusión de CO (KCO) = Relación  $DLCO/VA$ .

Para la realización de estas pruebas se siguieron las recomendaciones vigentes de la ATS y la *European Respiratory Society* o sociedad respiratoria europea (ERS) <sup>(394; 395; 396)</sup>. Los valores de referencia utilizados para comparar los resultados de las exploraciones de nuestros pacientes, fueron los valores de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero <sup>(397)</sup> (Tabla 8). Para su interpretación se siguieron los criterios de la ATS/ERS publicados en 2005 <sup>(383; 396)</sup>.

El patrón obstructivo se definió por una reducción de la relación  $FEV_1\%/CVF < 0,7$ . La gravedad de las alteraciones ventilatorias obstructivas se clasificó según las categorías GOLD <sup>(398)</sup>, considerando la obstrucción leve cuando el valor de  $FEV_1\%$  era superior o igual al 80% del valor predicho, moderada cuando el valor de  $FEV_1\%$  estaba

entre el 50 y el 79% del valor predicho y grave cuando el valor de FEV<sub>1</sub>% era inferior al 50% del valor predicho. La definición del patrón restrictivo vino dada por una reducción de la CPT por debajo del 80% del valor predicho. El patrón mixto se caracteriza por la coexistencia de obstrucción y restricción al flujo aéreo, por lo que se define por una disminución de la relación FEV<sub>1</sub>%/CVF por debajo del 70% y una disminución la CPT por debajo del 80% del valor predicho. En lo que se refiere a los resultados de la pletismografía, se definió el atrapamiento aéreo por un aumento del VR por encima del 120 % del valor predicho y un aumento de la relación VR/CPT por encima de 35. Por último, la alteración de la difusión se definió un una disminución de la DLCO por debajo del 80% del valor predicho y una disminución de la KCO por debajo del 80 del valor predicho.

**Tabla 8. Valores de referencia de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero<sup>(397)</sup>.**

	Hombre	Mujer
CVF	$[5,76 \times H] - [0,026 \times A] - 4,34$	$[4,43 \times H] - [0,026 \times A] - 2,89$
FEV <sub>1</sub>	$[4,30 \times H] - [0,029 \times A] - 2,49$	$[3,95 \times H] - [0,025 \times A] - 2,6$
FEV <sub>1</sub> %/CVF (%)	$[-0,18 \times A] + 87,21$	$[-0,19 \times A] + 89,1$
CPT	$[7,99 \times H] - 7,08$	$[6,6 \times H] - 5,79$
VR	$[1,31 \times H] + [0,022 \times A] - 1,23$	$[1,81 \times H] + [0,016 \times A] - 2$
VR/CPT (%)	$[0,39 \times A] + 13,96$	$[0,34 \times A] + 18,96$
DLCO	$[0,36 \times H] - [0,19 \times A] - 21,89$	$[0,14 \times H] - [0,12 \times A] + [0,092 \times P] + 1,89 21,89$
VA	$[0,095 \times H] - [0,016 \times A] - 9,05$	$[0,05 \times H] - 3,55$
DLCO/VA	$[0,019 \times P] - [0,032 \times H] - [0,034 \times A] + 10,96$	$[0,032 \times P] - [0,037 \times H] - [0,026 \times A] + 10,96$

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. A: Age o edad en años. H: height o altura en m. P: Peso en kilogramos.

#### **3.3.2.4. VALORACIÓN RADIOLÓGICA.**

Se realizó un TAC helicoidal torácico de alta resolución (TACAR) a todos los enfermos para valorar la morfología pulmonar y buscar la presencia de secuelas radiológicas.

Los estudios se hicieron en inspiración máxima mantenida y posición de decúbito supino, desde los vértices hasta las bases pulmonares, sin la administración de contraste yodado intravenoso. El protocolo del estudio incluye los siguientes parámetros: grosor de corte de 1,25 milímetros (mm), pitch 1,375:1, velocidad 13,75 mm/s, tiempo de rotación de 0,5 s, 120 kV y modulación de mA. Se obtuvieron imágenes del parénquima pulmonar con algoritmo de alta resolución espacial e imágenes estándar del mediastino. La exploración radiológica se realizó con el mismo equipo a todos los pacientes, TAC General Electric Light Speed de 16 detectores.

Se determinó la existencia de alteraciones morfológicas en el parénquima pulmonar siguiendo las recomendaciones del Comité de nomenclaturas de la Sociedad Fleischner<sup>(399)</sup>, agrupándose en 4 patrones:

- Opacificación en vidrio deslustrado. Es un aumento en la atenuación pulmonar que respeta los márgenes bronquiales y vasculares. Representa una fibrosis fina más allá de los límites de resolución del TAC.
- Consolidación parenquimatosa. Se define por un aumento homogéneo de la atenuación pulmonar que oscurece los márgenes broncovasculares, pudiendo presentar broncograma aéreo. Representa un infiltrado alveolar o una atelectasia por compresión.



- Patrón reticular. Se caracteriza por innumerables densidades lineales entrelazadas que pueden ser finas, intermedias o gruesas. Se asocian a distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar. Representa fibrosis.
- Disminución de la atenuación. Se define como regiones de disminución de la atenuación con una reducción en el número y calibre de los vasos pulmonares asociada. Se excluyó la disminución de la atenuación secundaria al enfisema pulmonar, que se caracteriza por una disminución de la atenuación centrolobulillar, normalmente sin paredes visibles, de distribución no uniforme y de predominio en lóbulos superiores.

La existencia de estos patrones radiológicos se estudió en 3 niveles anatómicos en ambos hemitórax:

- Nivel 1: Como punto de referencia se emplea el corte localizado a nivel del arco aórtico.
- Nivel 2: Como punto de referencia se emplea el corte localizado entre la carina y la confluencia de las venas pulmonares.
- Nivel 3: Como punto de referencia se emplea el corte localizado 1 centímetro por encima del hemidiafragma derecho.

La afectación de cada nivel se dividió a su vez en anterior y posterior.

### 3.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

El estudio estadístico se llevó a cabo mediante el programa estadístico *SPSS versión 18.0* para *Windows* (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11<sup>th</sup> floor. Chicago. Illinois 60606).

#### 3.4.1. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

En la evaluación de los enfermos se incluyeron la determinación de las siguientes variables:

- Variables demográficas:
  - *Variables cuantitativas*: Peso, altura, edad al diagnóstico del SDRA, edad en el momento del estudio, tiempo en meses entre el episodio agudo y el estudio.
  - *Variables cualitativas*: Sexo.
- Ingreso en UCI:
  - *Variables cuantitativas*:
    - Gravedad del episodio, medida por la escala APACHE II <sup>(385)</sup> y SOFA <sup>(386)</sup>.
    - Presencia de disfunción multiorgánica definido por la puntuación en la escala SOFA <sup>(386)</sup>.
    - Severidad del SDRA medido por la escala LIS <sup>(14)</sup>: LIS al ingreso y “peor LIS”.
    - Variables respiratorias: nivel de PEEP aplicado y FiO<sub>2</sub>, días de presión meseta > 30 cmHO<sub>2</sub>, días de ventilación mecánica.
    - Días de estancia en UCI y hospitalaria.

- *Variables cualitativas:*
  - Factor desencadenante del SDRA.
  - Necesidad de terapia coadyuvante: decúbito prono, corticoterapia, relajantes musculares y óxido nítrico inhalado.
  - Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica: neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud: Cuestionario respiratorio de *Saint George*. *Variable cuantitativa.*
- Valoración de la capacidad de esfuerzo: el test de la marcha de 6 minutos. *Variable cuantitativa.*
- Valoración de la función respiratoria: espirometría, pletismografía y DLCO. *Variables cuantitativas.*
- Valoración radiológica. TC torácico de alta resolución. *Variable cualitativa.*

Para la realización de algunos estudios estadísticos, determinadas variables cuantitativas fueron recodificadas, estableciendo como punto de corte valores que habían demostrado significación clínica en estudios previos: puntuación en la escala APACHE II, puntuación en la escala SOFA, nivel de PEEP.

### **3.4.2. ANÁLISIS DE VARIABLES.**

Inicialmente, para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal, se realizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Una vez comprobado su ajuste a la distribución normal, los datos de las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar de la media (DS) o mediana y rango intercuartílico

(RIQ) en función de su distribución normal. Las variables cualitativas se expresan en valores absolutos y porcentaje (%).

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para estudiar las comparación dos a dos de los datos cualitativos. En el caso de los datos cuantitativos, cuando estos cumplían criterios de normalidad, se utilizó la prueba de *t de Student* para contraste de medias de muestras independientes. Cuando no cumplían criterios de normalidad, se analizaron con la prueba de contraste no paramétrica de *U de Mann Whitney* para muestras de tamaño desigual.

Para conocer la relación entre las variables se realizaron análisis univariantes mediante el coeficiente de correlación de *Pearson*.

Para identificar qué factores independientes podría condicionar la tolerancia al ejercicio en los pacientes supervivientes a largo plazo tras un episodio de SDRA, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple del test de la marcha de 6 minutos. Seleccionamos las variables demográficas, las variables clínicas más relevantes y las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. Las variables cualitativas se codificaron como variables *Dummy*. Se obtuvieron los coeficientes de correlación y los niveles de significancia. Para saber si podemos predecir qué pacientes con SDRA van a desarrollar secuelas radiológicas a largo plazo, realizamos un modelo de regresión logística por pasos hacia delante condicional. Incluimos variables antropométricas y las variables clínicas del episodio agudo durante el ingreso en UCI. Se fueron retirando una a una cada variable que no resultaba significativa en el *test de Wald* hasta llegar al “modelo final”. Se obtuvo la odds ratio (OR) con los intervalos de confianza al 25 y 75%.

En todos los casos, se valoraron intervalos de confianza del 95% de las estimaciones ( $p < 0,05$ ).

### **3.5. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PudMed. Las palabras claves utilizadas fueron: *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), long-term outcomes, outcomes in survivors, functional disability, functional recovery, CT abnormalities, quality-of-life, assessment of lung function*; que se traducen en: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, lesión pulmonar aguda, resultados a largo plazo, resultados en supervivientes, discapacidad funcional, recuperación funcional, alteraciones TC, calidad de vida, valoración de función pulmonar.

### **3.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.**

La realización de nuestro estudio fue aprobada por el “Comité Ético y de Investigación Clínica” (CEIC) del Hospital universitario Príncipe de Asturias, en Alcalá de Henares (Madrid).

Todos los datos recogidos de los pacientes fueron primero almacenados en una base de datos *Excel*, para después exportarlos al paquete estadístico *SPSS*. Se mantuvo la confidencialidad de los mismos, sin registrar el nombre ni número de historia de los pacientes, adjudicándoles un número secuencial, de acuerdo a la ley de Protección de Dato (Ley Orgánica 15/1999).

Para la participación en el estudio fue necesaria la firma del consentimiento informado por los pacientes o en su defecto, por sus familiares o representantes legales (Anexo II), tras ser informados de los objetivos y naturaleza del estudio, de los riesgos y beneficios del mismo y de la plena autorización para retirar el consentimiento de participación en el estudio en cualquier momento.

## **ANEXO I: CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE SAINT GEORGE.**

### **PRINCIPIO DE CÁLCULO:**

Cada respuesta del cuestionario tiene un peso único empíricamente derivado, el más bajo posible es 0, y el más alto peso posible es 100. Para cada componente los pesos de todas las respuestas positivas son sumados. El score o puntuación es calculado al dividir los pesos sumados por el score máximo posible para aquel componente y el resultado se expresa en porcentaje.

**SINTOMAS:** Consiste en todas las preguntas de la Parte 1. Máximo score posible: **662.5.**

**ACTIVIDADES:** Consiste en las preguntas de la Parte 2: secciones 2 y 6. Máximo Score Posible: **1209.1.**

**IMPACTO:** Consiste en las preguntas de la Parte 2: secciones 1, 3, 4, 5 y 7. Máximo Score Posible: **2117.8.**

**TOTAL:** Es calculado sumando todas las respuestas positivas del cuestionario y expresando los resultados en porcentaje del Máximo Score Posible que es **3989.4.**

En el caso del componente **SINTOMA** se debe notar que el cuestionario requiere de una respuesta única a las preguntas 1 a la 7. Si son dadas respuestas múltiples a una pregunta, se promediar los pesos para las respuestas positivas. Es aceptable.

## **PUNTUACIÓN ASIGNADA A CADA PREGUNTA**

### **PARTE 1:**

PREGUNTAS PARA SABER CUANTOS PROBLEMAS RESPIRATORIOS HA TENIDO DURANTE EL ÚLTIMO AÑO. Por favor, marque una sola opción en cada pregunta.

1. Durante el último año, he tenido tos:
  - a. Casi todos los días de la semana. **80.6**
  - b. Varios días a la semana. **63.2**
  - c. Unos pocos días al mes. **29.3**
  - d. Solo cuando tuve infección en los pulmones. **28.1**
  - e. Nada en absoluto. **0**
2. Durante el último año, he tenido expectoración (catarro o flemas).
  - a. Casi todos los días de la semana. **76.8**
  - b. Varios días a la semana. **60.0**
  - c. Unos pocos días al mes. **34.0**
  - d. Solo cuando tuve infección en los pulmones. **30.2**
  - e. Nada en absoluto. **0**
3. Durante el último año, he sentido falta de aire o fatiga.
  - a. Casi todos los días de la semana. **87.2**
  - b. Varios días a la semana. **71.4**
  - c. Unos pocos días al mes. **43.7**
  - d. Solo cuando tuve infección en los pulmones. **35.7**
  - e. Nada en absoluto. **0**
4. Durante el último año, he tenido ataques de silbidos en los pulmones.
  - a. Casi todos los días de la semana. **87.2**
  - b. Varios días a la semana. **71.0**
  - c. Unos pocos días al mes. **45.6**
  - d. Solo cuando tuve infección en los pulmones. **36.4**
  - e. Nada en absoluto. **0**

5. Durante el último año, ¿cuántos ataques tuvo por problemas respiratorios que fueran graves o muy desagradables?
- a. Más de tres ataques. **86.7**
  - b. Tres ataques. **73.5**
  - c. Dos ataques. **60.3**
  - d. Un ataque. **44.2**
  - e. Ningún ataque. **0**
6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (vaya a la pregunta 7 si no tuvo ningún ataque serio).
- a. Una semana o más. **89.7**
  - b. De tres a seis días. **73.5**
  - c. Uno o dos días. **58.8**
  - d. Menos de un día. **41.9**
  - e. Ninguno. **0**
7. ¿Durante el último año, cuántos días buenos (con pocos problemas respiratorios) tuvo en una semana habitual?
- a. Ninguno. **93.3**
  - b. Uno o dos días. **76.6**
  - c. Tres o cuatro días. **61.5**
  - d. Casi todos los días. **15.4**
  - e. Todos los días. **0**
8. Si tiene silbidos en el pecho, ¿son peor por la mañana?
- a. No **0**
  - b. Sí **62.0**



## **PARTE 2**

### **SECCION 1**

1. ¿Cómo diría usted que está de los pulmones? Por favor, marque una sola de las siguientes frases:
  - a. Es el problema más importante que tengo.**83.2**
  - b. Me causa bastantes problemas.**82.5**
  - c. Me causa algún problema.**34.5**
  - d. No me causa ningún problema.**0**
2. Si ha tenido algún trabajo remunerado, por favor marque una sola de las siguientes frases.
  - a. Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar.**88.9**
  - b. Mis problemas respiratorios me dificultan en mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo.**77.6**
  - c. Mis problemas respiratorios no me afectan (o no me afectaron), en ningún trabajo.**0**

### **SECCION 2**

**PREGUNTAS SOBRE LAS ACTIVIDADES QUE NORMALMENTE LE PUEDEN HACER SENTIR QUE LE FALTA EL AIRE.**

Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo está usted últimamente.

#### **RESPUESTAS**

1. Me falta el aire estando sentado o incluso acostado y quieto. **Sí 90.6 No 0**
2. Me falta el aire cuando me lavo o cuando me visto. **Sí 82.8 No 0**
3. Me falta el aire al caminar dentro de mi casa. **Sí 80.2 No 0**
4. Me falta el aire al caminar fuera de mi casa, en terreno llano. **Sí 81.4 No 0**
5. Me falta el aire al subir un piso por escalera. **Sí 76.1 No 0**
6. Me falta el aire al subir una cuesta. **Sí 75.1 No 0**
7. Me falta el aire al hacer algún deporte o jugar. **Sí 72.1 No 0**

### **SECCION 3**

#### **ALGUNAS PREGUNTAS MÁS SOBRE LA TOS Y LA FALTA DE AIRE.**

Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted últimamente.

#### **RESPUESTAS**

1. Tengo dolor cuando toso. **Sí 81.1 No 0**
2. Toser me agota. **Sí 79.1 No 0**
3. Me falta el aire cuando hablo. **Sí 84.5 No 0**
4. Me falta el aire cuando me agacho. **Sí 76.5 No 0**
5. La tos o la respiración me molestan cuando duermo. **Sí 87.9 No 0**
6. Enseguida me agoto. **Sí 84.0 No 0**

### **SECCION 4**

#### **PREGUNTAS SOBRE OTRAS CONSECUENCIAS QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE PUEDEN CAUSAR.**

Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted últimamente:

#### **RESPUESTAS**

1. La tos o la respiración me dan vergüenza en público. **Sí 74.1 No 0**
2. Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o vecinos. **Sí 79.1 No 0**
3. Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar. **Sí 87.7 No 0**
4. Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios. **Sí 90.1 No 0**
5. Creo que mis problemas respiratorios no van a mejorar. **Sí 82.3 No 0**
6. Por culpa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona débil o inválida. **Sí 89.9 No 0**
7. Hacer ejercicios es peligroso para mí. **Sí 75.7 No 0**
8. Cualquier cosa me parece que es un esfuerzo excesivo. **Sí 84.5 No 0**

## SECCION 5

PREGUNTAS SOBRE SU MEDICACION. Si no está tomando ninguna medicación, vaya directamente a la siguiente sección (la N° 6).

### RESPUESTAS

1. Creo que la medicación me sirve poco. **Sí 88.2 No 0**
2. Me da vergüenza tomar la medicación, nebulizar o hacer los puff en público.  
**Sí 53.9 No 0**
3. La medicación me produce efectos desagradables. **Sí 81.1 No 0**
4. La medicación me altera mucho la vida. **Sí 70.3 No 0**

## SECCION 6

ESTAS PREGUNTAS SE REFIEREN A COMO SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS PUEDEN AFECTAR SUS ACTIVIDADES.

Por favor, marque todas las respuestas que usted crea adecuadas a causa de sus problemas respiratorios:

### RESPUESTAS

1. Tardo mucho para lavarme o vestirme. **Sí 74.2 No 0**
2. Me resulta imposible ducharme o bañarme, o tardo mucho tiempo. **Sí 81.0 No 0**
3. Camino más despacio que los demás, o tengo que parar y descansar.  
**Sí 71.7 No 0**
4. Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas o tengo que parar y descansar. **Sí 70.6 No 0**
5. Para subir un piso por escaleras, tengo que ir despacio o parar. **Sí 71.6 No 0**
6. Si apuro el paso o camino rápido, tengo que parar o ir más despacio.  
**Sí 72.3 No 0**

7. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como subir una cuesta, llevar cosas por la escalera, caminar durante un tiempo prolongado, arreglar el jardín, bailar o jugar a las bochas. **Sí 74.5 No 0**
8. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como llevar cosas pesadas, caminar a paso rápido, trotar, nadar, jugar al tenis o trabajar con una pala. **Sí 71.4 No 0**
9. Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competición. **Sí 63.5 No 0**

## **SECCION 7**

NOS GUSTARIA SABER AHORA COMO SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE AFECTAN NORMALMENTE EN SU VIDA COTIDIANA.

Por favor, marque con una cruz las respuestas que crea usted adecuadas a causa de sus problemas respiratorios:

1. No puedo hacer deportes o jugar. **Marcada 64.8 No marcada 0**
2. No puedo salir a divertirme o distraerme. **Marcada 79.8 No marcada 0**
3. No puedo salir de casa para ir a comprar. **Marcada 81.0 No marcada 0**
4. No puedo hacer el trabajo de la casa. **Marcada 79.1 No marcada 0**
5. No puedo alejarme mucho de la cama o de la silla. **Marcada 94.0 No marcada 0**

CONTINUACION HAY UNA LISTA DE OTRAS ACTIVIDADES QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS PUEDEN IMPEDIRLE HACER.

ESTE ATENTO A LA SIGUIENTE INDICACION:

NO TIENE QUE MARCARLAS, SOLO SON PARA RECORDARLE LA MANERA COMO SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS PUEDEN AFECTARLE.

- Ir a pasear o sacar a pasear el perro.
- Hacer cosas en la casa o en el jardín.

- Hacer el amor.
- Ir a la iglesia, al bar, al club o a su lugar de distracción.
- Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo.
- Visitar a la familia o a los amigos, o jugar con niños.

POR FAVOR, ESCRIBA AQUI CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

A CONTINUACION, ¿PODRIA MARCAR, CON UNA CRUZ, LA FRASE (SOLO UNA) QUE USTED CREA QUE DESCRIBE MEJOR COMO LE AFECTAN SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS?:

1. No me impiden hacer nada de lo que quisiera hacer. **Sí 0 No 0**
2. Me impiden hacer una o dos cosas de las que quisiera hacer. **Sí 42.0 No 0**
3. Me impiden hacer la mayoría de cosas que quisiera hacer. **Sí 84.2 No 0**
4. Me impiden hacer todo lo que quisiera hacer. **Sí 96.7 No 0**

MUCHAS GRACIAS POR COMPLETAR ESTE CUESTIONARIO.

ANTES DE FINALIZAR, POR FAVOR, ASEGURESE DE QUE HA CONTESTADO TODAS LAS PREGUNTAS. GRACIAS NUEVAMENTE.

## **ANEXO II CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **ESTUDIO CLÍNICO: SECUELAS PULMONARES DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

##### **1. Descripción:**

Los pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) presentan daño en el pulmón que impide que se oxigenen adecuadamente, por lo que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica. Éste síndrome presenta un conjunto de síntomas similares, aunque es originado por diversas causas como son la infección respiratoria o neumonía, la inhalación de sustancias tóxicas, la presencia de sepsis o infección de cualquier origen, traumatismos torácicos, transfusión de concentrados de hematíes, etc.

Es potencialmente reversible cuando responde al tratamiento y se soluciona el factor causal. Aunque se han descrito secuelas en el pulmón en los pacientes que han sobrevivido a éste problema, visibles hasta los dos años tras el episodio, como es la mala tolerancia al ejercicio, la disminución de la capacidad pulmonar, alteraciones en la radiografía simple de tórax, la necesidad de oxígeno en el domicilio, etc.

Estamos llevando a cabo un estudio para valorar la presencia y el tipo de secuelas a largo plazo en el pulmón, en los pacientes que han sobrevivido a un episodio de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Estos datos nos servirán para intentar disminuir estas secuelas, prevenirlas o tratarlas de forma precoz en un futuro.

Si acepta participar en este estudio, se recogerán datos antiguos de su historia clínica, principalmente del episodio de SDRA que usted padeció y de su ingreso en la UCI, y se le realizará una revisión médica que incluye una serie de pruebas para la valoración de

su función pulmonar: pruebas de su capacidad pulmonar (espirometría) y su tolerancia al ejercicio, una tomografía computerizada (TAC) pulmonar.

Si en cualquiera de estas pruebas se detectase alguna alteración, sintomática o no, será derivado al médico especialista para su estudio, valoración y tratamiento adecuado, si usted lo desea y está de acuerdo; aunque esta fase no formará parte del estudio clínico que le proponemos.

## **2. Riesgos y beneficios**

Los riesgos asociados a este estudio son los propios de la realización de las diversas pruebas:

- Tomografía computerizada (TAC) pulmonar: Las posibles complicaciones de un TAC son las derivadas de la radiación con rayos X y de ellas la más preocupante es su poder cancerígeno. La posibilidad de complicaciones es despreciable con una prueba. No precisa aplicación de contraste intravenoso para su realización.
- Espirometría: consiste en soplar por una boquilla para medir el volumen de aire y la velocidad del mismo tras una inspiración normal y otra forzada (tras inspirar la mayor cantidad de aire posible). Las complicaciones asociadas a su realización son muy raras, siendo las más frecuentes los accesos repetidos de tos y el dolor de cabeza; se han asociado aumento de la presión dentro de la cabeza (presión intracraneal), mareos o pérdida de conocimiento, broncoespasmo, dolor de pecho, neumotórax (acumulo de aire en la cavidad pleural).

No se le pagará nada por participar en este estudio.

## **3. Confidencialidad**

La identidad del participante será protegida mediante la asignación de un número para denominar al participante, sin divulgar datos por lo que pueda ser identificado. La historia será custodiada según la política del hospital, de acuerdo con la ley de protección de datos.

#### **4. Derechos**

Puede retirarse del estudio en el momento que decida, sin tener que dar explicaciones por ello, ni conllevar deterioro de la atención y tratamiento recibido ni futuros.

Puede hablar con la Dra Llorente en el teléfono 918878100 Extensión 2205 ante cualquier duda o inquietud.

**Yo ,.....; o en su caso, don/a**  
**.....como representante legal de .....**  
**declaro que:**

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por.....

Comprendo que la participación es voluntaria y que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Y que he expresado libremente mi conformidad para que participe en el estudio.

**Fecha:**

**Firma:**

**Participante**

**Representante legal (si procede).**

**Investigador.**





## 4.- RESULTADOS



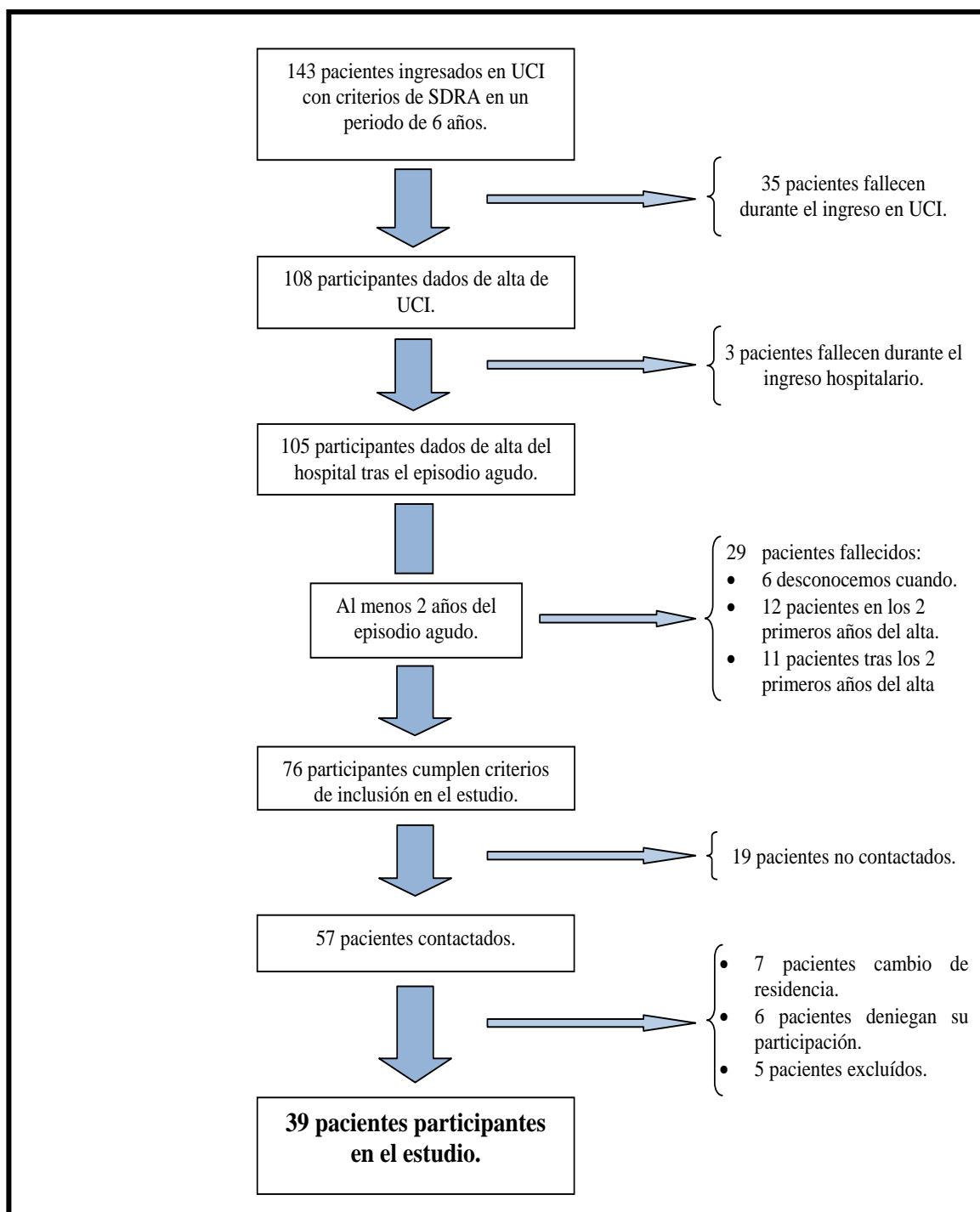
#### 4. RESULTADOS.

En la primera fase del estudio, se realizó una búsqueda retrospectiva en la base de datos de la UCI durante un periodo de 6 años, identificando 143 pacientes que habían sido ingresados con el diagnóstico de SDRA según los criterios de la AECC <sup>(15)</sup> y ventilados según el protocolo del ARDS Network <sup>(8)</sup>. 35 pacientes (24,47%) fallecieron durante su ingreso en UCI, y 3 pacientes (2%) fallecieron en la planta de hospitalización tras haber sido dados de alta de la UCI, en el mismo episodio. 105 pacientes (73,43%) fueron dados de alta del hospital.

Revisamos las historias de los 105 pacientes que habían sobrevivido al episodio de SDRA. En el momento del estudio, en el que había transcurrido al menos 2 años del episodio agudo, 29 pacientes de los 105 que habían sido dado de alta del hospital (el 20,28%) habían fallecido. De 6 pacientes desconocemos el momento de la muerte, ya que se nos comunicó telefónicamente por la familia al intentar contactar con el enfermo. 12 pacientes fallecieron en los 2 primeros años tras el episodio de SDRA: 5 pacientes en el primer año y 7 pacientes en el segundo año. 11 pacientes fallecieron después de los 2 primeros años del episodio agudo: 6 pacientes en el 3º año del episodio, 2 pacientes en el 4º año y 3 pacientes a partir del 5º año del episodio.

76 pacientes cumplían los criterios de inclusión en el estudio, lo que supone una supervivencia del 53,15% más allá de los 2 primeros años tras un episodio de SDRA. No se pudo localizar a 19 pacientes a pesar de una exhaustiva búsqueda, 7 pacientes habían cambiado su lugar de residencia fuera de la Comunidad de Madrid, 6 pacientes se negaron a participar y 5 fueron excluidos por mala situación basal: 2 pacientes se vivían institucionalizados por edad avanzada y 3 pacientes fueron excluidos por déficits neurológicos: 1 paciente con Síndrome de Down, 1 paciente con parálisis cerebral y 1 paciente con tetraplejia. Finalmente 39 pacientes fueron incluidos en el estudio, lo que supone el 51,31% de la población elegible. (Figura 14).

Figura 14. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.



#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES Y DEL INGRESO EN UCI.

##### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

El grupo de pacientes estudiados tenía una mediana de edad 47 años (37-62 años) en el momento del episodio. Hay predominio de varones, que representan el 69% de la muestra estudiada (27 pacientes), frente al 31% de mujeres (12 pacientes) ( $p < 0,001$ ). El 67% (26 pacientes) eran fumadores, con un índice de paquetes por año (IPA) de  $39 \pm 27$ . En cuanto a las comorbilidades, el 15% de los enfermos eran cardiopatas (6 pacientes) y 26% de los enfermos (10 pacientes) presentaba enfermedad pulmonar previa al episodio: el 10% estaban diagnosticados de EPOC, el 8% eran asmáticos y el 8% restante presentaban otros tipos de patología pulmonar. En la tabla 9 se resumen las características demográficas.

**Tabla 9. Características demográficas de los pacientes.**

Sexo % (n)	♂ 69% (27) ♀ 31% (12)
Edad en el episodio (años)	
Media $\pm$ DS.	48 $\pm$ 16
Mediana (RIQ)	47 (37-62) años
Edad en el momento de estudio (años)	
Media $\pm$ DS.	54 $\pm$ 16
Mediana (RIQ)	55 (43-68) años
Tiempo entre el episodio y el estudio (meses)	
Media $\pm$ DS.	67 $\pm$ 21
Mediana (RIQ)	69 (57-86) meses
Fumadores activos % (n)	67% (26)
IPA	
Media $\pm$ DS.	39 $\pm$ 27
Mediana (RIQ)	37 (14-66)
Enfermedad respiratoria previa % (n)	26% (10)
EPOC % (n)	10% (4)
Asma % (n)	8% (3)
Otras % (n)	8% (3)
Enfermedad cardiológica previa % (n)	15 % (6)

Los datos se expresan como porcentaje y número de pacientes entre paréntesis, mediana y RIQ entre paréntesis y media  $\pm$  DS.

IPA: índice paquete año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### 4.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO EN UCI.

Al ingreso en UCI, la gravedad de los enfermos medida por la escala APACHE II fue de 18 (12-25) y la puntuación en la escala SOFA fue de 8 (7-11). La mayor parte de los enfermos, el 77%, desarrollaron DMO durante su ingreso, siendo definida como la presencia de disfunción de 2 ó más órganos. Puesto que todos ellos presentaban fallo respiratorio, asociaban al menos el fracaso de un segundo órgano, siendo la disfunción cardiovascular o hemodinámica la segunda en frecuencia, presente en el 74% de los pacientes, seguida de la disfunción renal, presente en el 36%.

La gravedad del cuadro de SDRA queda recogida por la escala LIS, siendo la mediana de la puntuación obtenida de 2,75 (2-3,25). El mayor valor obtenido en dicha escala durante la evolución del cuadro, denominado en nuestro estudio como “peor LIS” fue de 3,25 (2,75-3,75).

La mediana de días de ventilación mecánica fue 17 días (9-27 días), con una mediana de ingreso en UCI 20,5 días (13- 32 días) y una mediana de ingreso hospitalario de 40,5 días (23,75-58,5 días).

El 41% de los enfermos requirieron  $\text{FiO}_2$  1, con una media de días de  $1 \pm 1$  días y el 74% de los enfermos requirieron  $\text{FiO}_2 > 0,6$ , con una media de días de  $4 \pm 3$  días. El 15% de los enfermos necesitaron una  $\text{PEEP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , con una media de días de  $0 \pm 2$  días. La  $\text{Pplat}$  fue superior a  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  en 49% de los enfermos, con una media de días de  $2 \pm 2$  días.

De las terapias coadyuvantes utilizadas, el 3% de los pacientes se pronaron, el 10% de los enfermos recibió óxido nítrico inhalado, el 18% recibieron corticoides sistémicos según el protocolo de Meduri <sup>(282)</sup> y el 41% de los enfermos requirieron

relajación neuromuscular. El 26% de los pacientes presentaron como complicación neumonía asociada a ventilación mecánica.

En la tabla 10 se recogen las características del ingreso en UCI de los pacientes participantes en el estudio.



**Tabla 10. Características del ingreso en UCI.**

<b>APACHE II</b>		
Media± DS		18±7
Mediana (RIQ)		18 (12-25)
<b>SOFA</b>		
Media± DS		9±4
Mediana (RIQ)		8 (7-11)
<b>DMO % (n)</b>		
Fracaso hemodinámico % (n)		74% (29)
Fracaso renal % (n)		36% (14)
Fracaso hematológico % (n)		23% (9)
Fracaso hepático % (n)		10% (4)
Fracaso neurológico % (n)		5% (2)
<b>LIS al ingreso</b>		
Media± DS		2,7±1
Mediana (RIQ)		2,75 (2-3,25)
<b>Pero LIS durante el ingreso</b>		
Media± DS		3±0,75
Mediana (RIQ)		3,25 (2,75-3,75)
<b>Días de ventilación mecánica</b>		
Media± DS		20±17 días
Mediana (RIQ)		17 (9-27 ) días
<b>Días de estancia en UCI</b>		
Media± DS		24±17 días
Mediana (RIQ)		20,5 (14- 32) días
<b>Días de estancia hospitalaria</b>		
Media± DS		47±32 días
Mediana (RIQ)		41 (24-58) días
<b>FiO<sub>2</sub> 1 % (n)</b>		
Días de FiO <sub>2</sub> 1		41% (16)
		0 (0-1,25) días
<b>FiO<sub>2</sub> &gt; 0,6 % (n)</b>		
Días FiO <sub>2</sub> > 0,6		74% (29)
		3 (0,75-5,25) días
<b>PEEP &gt; 15 cmH<sub>2</sub>O % (n)</b>		
Días PEEP > 15 cmH <sub>2</sub> O		15% (6)
		0±2 días
<b>Pplat &gt; 30 cmH<sub>2</sub>O % (n)</b>		
Días Pplat > 30 cmH <sub>2</sub> O		49% (19)
		0,5 días (0-2,25).
<b>Prono % (n)</b>		
		3% (1)
<b>Óxido nítrico % (n)</b>		
		10% (4)
<b>Corticoides Meduri % (n)</b>		
		18% (7)
<b>Relajación neuromuscular % (n)</b>		
		41% (16)
<b>Neumonía asociada a ventilación mecánica % (n)</b>		
		26% (10)

Los datos se expresan como porcentaje y número de pacientes entre paréntesis, mediana y RIQ ente paréntesis y media ± DS.

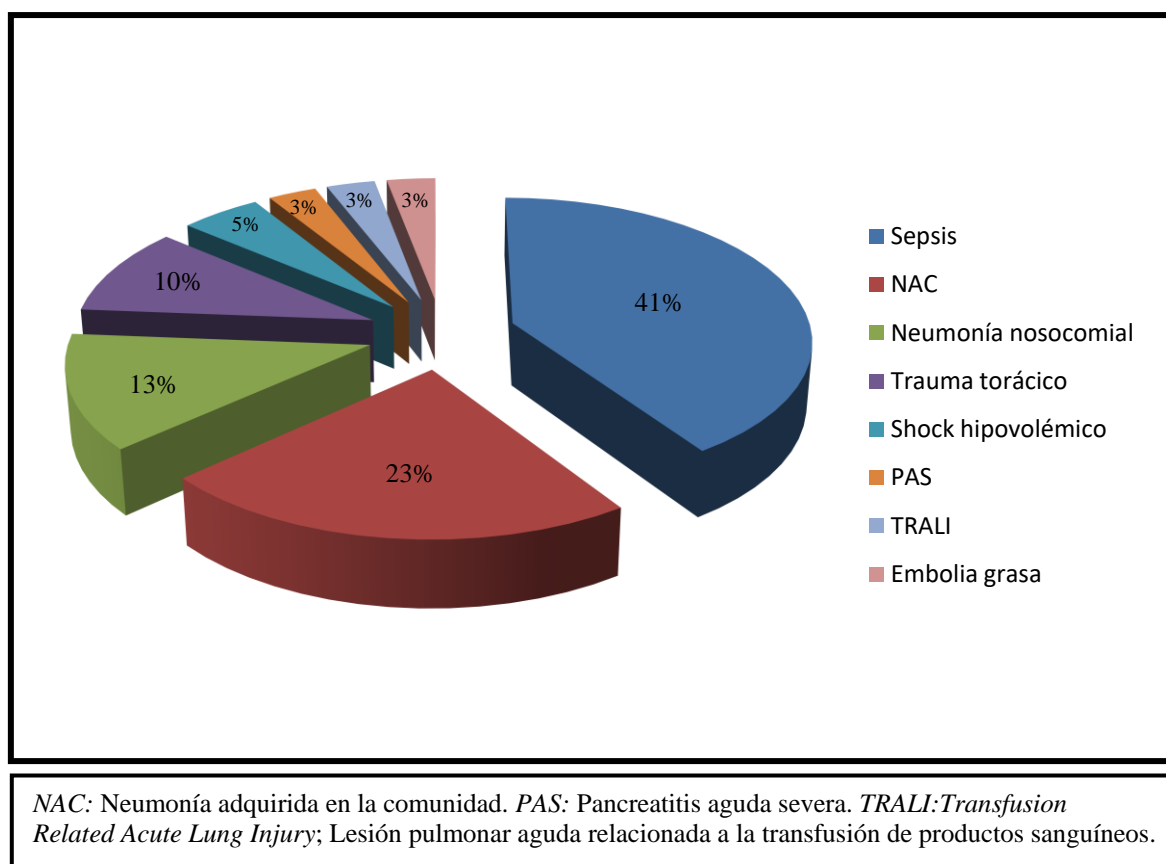
*DMO*: Disfunción multiorgánica. *Pplat*: Presión meseta. *Corticoides Meduri*: Corticoterapia sistémica según el protocolo de Meduri <sup>(282)</sup>.

### **4.1.3. ETIOLOGÍA DEL SDRA.**

En el 49% de los pacientes (19 enfermos), el factor de riesgo para el desarrollo del SDRA fue una injuria pulmonar directa e indirecta en el 51% restante (20 pacientes). El factor de riesgo más frecuente para el desarrollo del síndrome, fue la sepsis (16 pacientes), seguido de la neumonía infecciosa adquirida en la comunidad (9 pacientes) y en tercer lugar la neumonía nosocomial (5 pacientes). En el resto de pacientes el factor predisponente para el desarrollo del SDRA fue el trauma torácico en 4 pacientes, shock hipovolémico en 2 pacientes, pancreatitis aguda severa en 1 paciente, TRALI en 1 pacientes y el embolismo graso en 1 paciente. (Figura 15).

La neumonía nosocomial se definió como la aparición de un nuevo infiltrado radiológico en la radiografía de tórax pasadas 48 horas de ingreso, fiebre sin otra causa que lo justificara, neutrofilia o neutropenia y al menos uno de los siguientes: secreciones purulentas, empeoramiento de los síntomas respiratorios, auscultación sugestiva o deterioro gasométrico<sup>(189)</sup>.

**Figura 15. Factores de riesgo para el desarrollo del SDRA de los pacientes.**



Al comparar el grupo de enfermos que presenta un SDRA secundario a un factor de riesgo directo frente a los enfermos que presentan un SDRA secundario a un factor de riesgo indirecto, no encontramos diferencias en las variables demográficas. Los enfermos con un SDRA secundario a una injuria pulmonar directa, presentaban una puntuación en la escala LIS al ingreso superior, pero puntuación LIS durante el ingreso, mayor número de días con  $\text{FiO}_2 > 0,6$ , mayor número de días en ventilación mecánica y mayor número de pacientes fueron tratados con relajantes neuromusculares. El resto de las variables no presentaban diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 11).

Tabla 11. Características de los enfermos según el factor de riesgo de SDRA.

	FACTOR DE RIESGO DIRECTO (n = 19)	FACTOR DE RIESGO INDIRECTO (n = 20)	p
Edad episodio	45,11 ± 16,14 años	51,65 ± 15,43 años	0,2
Sexo	♂ 63,2% ♀ 36,8%	♂ 75% ♀ 25%	0,07
Tiempo entre episodio y estudio	67,37 ± 21,67 meses	65,85 ± 20,65 meses	0,82
APACHE II	19,26 ± 7,1	17,11 ± 7,38	0,1
SOFA	9,21 ± 3,17	8,42 ± 4,19	0,2
DMO	84,2%	70%	0,3
LIS ingreso	2,97 ± 5,9	2,41 ± 1,1	< 0,05
Peor LIS	3,33 ± 0,38	3 ± 0,93	< 0,05
Días ventilación mecánica	23,58 ± 15,83 días	16,30 ± 18 días	< 0,05
Días UCI	27,11 ± 16,34 días	21,1 ± 18,47 días	0,06
Estancia hospitalaria	54,16 ± 37,76 días	40,95 ± 25,24 días	0,06
<b>PARÁMETROS VENTILACIÓN MECÁNICA</b>			
FiO <sub>2</sub> > 0,6	4,84 ± 3,99 días	2,21 ± 2,23 días	< 0,05
FiO <sub>2</sub> 1	1,11 ± 1,56 días	0,79 ± 1,38 días	0,51
P plat > 30 cmH <sub>2</sub> O	2,26 ± 2,35 días	1,37 ± 2,21 días	0,25
PEEP > 15 cmH <sub>2</sub> O	0,79 ± 2,15 días	0,16 ± 0,5 días	0,22
<b>TEARAPIAS COADYUVANTES</b>			
Prono	5% (1 paciente)	0%	0,31
Óxido nítrico	16% (3 paciente)	5% (1 paciente)	0,28
CE	21% (4 paciente)	15% (3 paciente)	0,63
Relajantes musculares.	58% (11 paciente)	40% (8 paciente)	<0,05

Los datos se expresan como porcentaje y número de pacientes entre paréntesis y como media ± DS.  
 DMO: Disfunción multiorgánica. FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. Pplat: Presión meseta. CE: Corticoterapia sistémica según el protocolo de Meduri<sup>(282)</sup>.

## **4.2. RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES SUPERVIVIENTES A UN SDRA.**

En el momento del estudio, la mediana de edad es de 55 años (43-68 años). Con una mediana de tiempo medido en meses entre el episodio agudo y el estudio de 69 meses (57-86 meses).

### **4.2.1. RESULTADOS DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.**

#### **4.2.1.1. CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE *SAINT GEORGE*.**

Todos los pacientes cumplieron el SGRQ (Tabla 12). Las puntuaciones obtenidas se compararon con los valores de referencia validados para la población española. Los ítems del cuestionario tienen asignados pesos específicos que proporcionan una estimación del mal estar asociado con el síntoma o estado descrito. La edad, el sexo y los factores demográficos representan una influencia mínima en los pesos de los ítems <sup>(381)</sup>. A pesar de su escasa influencia, también se compararon las puntuaciones obtenidas por los enfermos del estudio con los valores de referencia ajustados por la edad y el sexo. Las puntuaciones de nuestros pacientes fueron significativamente mayores ( $p<0,01$ ), tanto la puntuación global como en todos los dominios del cuestionario, al compararlas con los valores de referencia de la población española y los valores de referencia ajustados por edad y sexo <sup>(390)</sup>. Esto indica la presencia de problemas respiratorios subjetivos con impacto en la vida diaria. Únicamente 9 pacientes (23%) obtuvieron una puntuación global y por dominios, dentro del rango de la normalidad.

Tabla 12. Puntuación obtenida por los pacientes en el Cuestionario Respiratorio de Saint George.

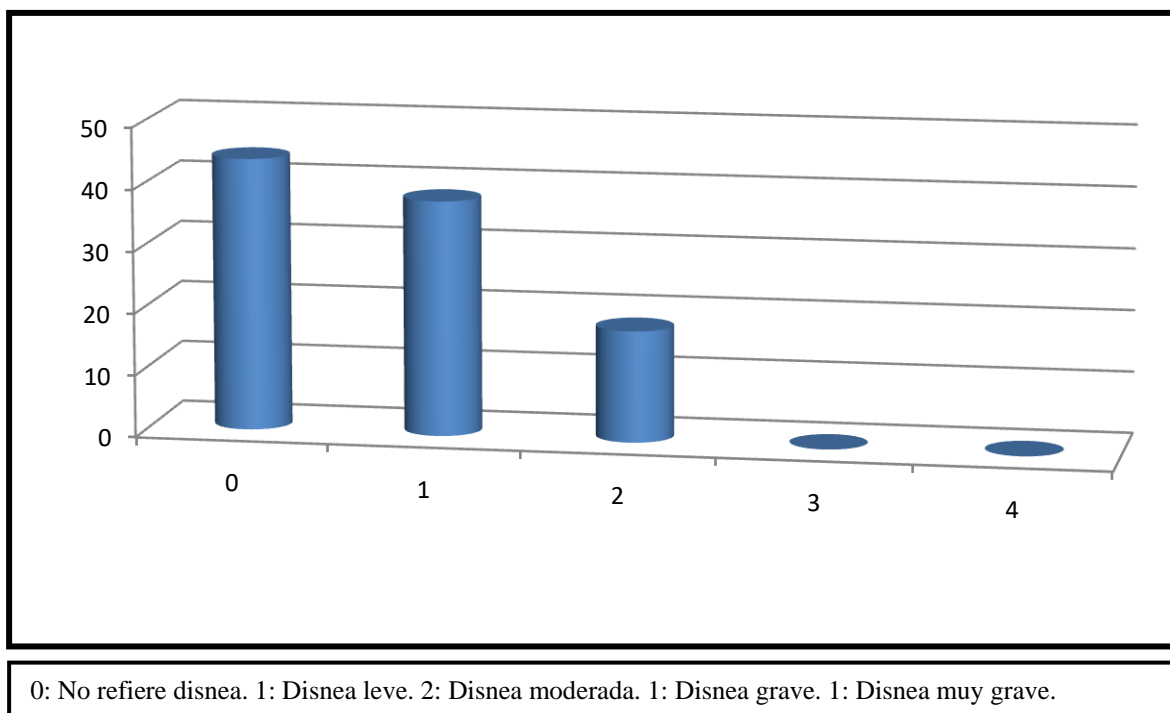
Síntomas			p	Actividad	p	Impacto	p	Total	p
Puntuación estudio		29,52±25,81	<0,01	33,1±25,66	<0,01	19,18±19,26	<0,01	25,26±20,61	<0,01
Población referencia		9,67±13,24		13,4±17,63		4,73±9,92		8,41±11,33	
Valores ajustados por sexo									
Pacientes estudio	♂ (n=27)	29,77±27,41	<0,01	31,84±25,79	<0,01	17,86±17,43	<0,01	24,29±19,98	< 0,01
Población referencia	♂	11,62		12,17		5,23		8,6	
Pacientes estudio	♀ (n=12)	25,64±20,77	<0,01	33,79±26,43	< 0,01	18,65±21,07	<0,01	24,39±21,09	< 0,01
Población referencia	♀	7,82		14,58		4,26		8,23	
Valores ajustados por edad									
Pacientes estudio	40- 49 años (n=13)	32,72±25,04	<0,01	32,21±27,31	< 0,01	20,23±20,15	<0,01	26,36±20,92	< 0,01
Población referencia	40- 49 años	7,97		9,33		2,69		5,78	
Pacientes estudio	50-59 años (n=13)	29,76±28,12	<0,01	33,61±17,31	< 0,01	20,04±20,19	<0,01	25,78±19,3	< 0,01
Población referencia	50-59 años	8,74		13,48		4,55		8,9	
Pacientes estudio	60-69 años (n=13)	26,08±25,83	<0,01	33,48±32,27	< 0,01	17,28±18,85	<0,01	23,65±23,03	<0,01
Población referencia	60-69 años	12,54		17,95		7,23		11,61	

Los valores se expresan en media ± DS. Los valores de referencia son los validados para la población española (Ferrer *et al* <sup>(390)</sup>.) Las DS no están disponibles para los valores ajustados por edad y sexo.

#### 4.2.1.2. ESCALA DE DISNEA mMRC.

La escala de disnea también fue completada por todos los enfermos. El 44% (17 pacientes) no refirieron disnea, el 38% (15 pacientes) calificó su disnea como de grado leve y el 18 % (7 pacientes) presentaban un grado moderado de disnea. Ningún paciente refirió disnea de grado grave ni muy grave (Figura 16)

**Figura 16. Puntuación de los pacientes en la escala de disnea mMRC.**



#### 4.2.2. RESULTADOS DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO.

Para valorar la tolerancia al ejercicio, se realizó el test de la marcha de 6 minutos. 4 pacientes no pudieron realizarla por dificultad para la deambulaci3n.  nicamente se tuvo que detener la prueba prematuramente en un paciente, que present3 desaturaci3n por debajo del 85% a los 2 minutos del inicio del test. Finalmente de los pacientes participantes en el estudio, 34 pacientes (el 87%) la completaron.

La distancia media recorrida por nuestros pacientes fue de  $460,5 \text{ m} \pm 131 \text{ m}$  (Tabla 13), que representa el 89% de la distancia estimada por las ecuaciones de referencia de *Enright y Sherill* <sup>(392)</sup>. Esto sugiere una buena capacidad para el ejercicio. 23 pacientes (el 68% de los que realizaron el 6MWT) recorrieron una distancia mayor al 80% de la predicha, mientras que en los 11 pacientes restantes (el 32%), la distancia

recorrida durante la prueba fue inferior al 80% de la predicha. La  $SpO_2$  basal media fue de  $95\% \pm 2\%$ , siendo la  $SpO_2$  tras el ejercicio de  $94\% \pm 3\%$ .

**Tabla 13. Resultados de los pacientes en el test de la marcha de 6 minutos.**

Número de pacientes	34 pacientes
Distancia predicha	$518 \pm 127$ m
Distancia recorrida	$460,5 \pm 131$ m
% con respecto a la predicha	89%
$SpO_2$ basal	$95 \pm 2\%$
$SpO_2$ al final de la prueba	$94 \pm 3\%$

Los datos se expresan como media  $\pm$  DS y en porcentaje del valor predicho.  
*m*: metros; *SpO<sub>2</sub>*: saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría.

#### 4.2.3. RESULTADOS DE LA FUNCIÓN PULMONAR.

Para la valoración de la función respiratoria se realizó una espirometría forzada, pletismografía y determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por respiración única. 33 pacientes (el 85% de la muestra de estudio) realizaron la exploración funcional completa. De ellos, 25 pacientes eran fumadores. Las pruebas de 5 pacientes (el 13%) se consideraron no valorables por problemas técnicos y 1 paciente no pudo realizarlas por estar traqueostomizado.

Únicamente 4 pacientes (el 12% de los que realizaron la exploración funcional completa) tenían todos los parámetros estudiados dentro de la normalidad, 2 de ellos fumadores y 2 de ellos no fumadores.

La espirometría fue normal en 25 de los 33 pacientes estudiados (el 76%). 8 pacientes (el 24%) presentaron alguna de las siguientes alteraciones espirométricas:

- Patrón obstructivo: Definido por una reducción de la relación  $FEV_1\%/CVF$  por debajo del 70% del valor predicho <sup>(383)</sup>: 5 pacientes (15% de la muestra



estudiada). La gravedad de las alteraciones ventilatorias obstructivas se clasificó según las categorías GOLD<sup>(398)</sup>:

- Leve: Cuando el valor de FEV<sub>1</sub>% era superior o igual al 80% del valor predicho. 1 paciente (3% de la muestra estudiada).
  - Moderado: Definido por un valor de FEV<sub>1</sub>% entre el 50 y el 79% del valor predicho. 4 pacientes (12% de la muestra estudiada).
  - En ninguno de nuestros pacientes la obstrucción al flujo aéreo fue grave.
- Patrón restrictivo: Definido por una reducción de la CPT por debajo del 80% del valor predicho y un cociente FEV<sub>1</sub>%/CVF normal o aumentado<sup>(383)</sup>. 1 paciente (3% de la muestra estudiada).
  - Patrón mixto: Caracterizado por la coexistencia de obstrucción y restricción al flujo aéreo, por lo que se define por una disminución de la relación FEV<sub>1</sub>%/CVF por debajo del 70% y una disminución la CPT por debajo del 80% del valor predicho<sup>(383)</sup>. 2 pacientes (6% de la muestra estudiada).

Todos los pacientes con alteraciones en la espirometría eran fumadores.

En lo se que refiere a los resultados de la pletismografía, se definió el atrapamiento aéreo por un aumento del VR por encima del 120 % del valor predicho y un aumento de la relación VR/CPT por encima de 35<sup>(383)</sup>. Estaba presente en 26 de los 33 pacientes estudiados (79%). En 7 pacientes (21%) fue la única alteración encontrada en la exploración funcional. En 8 pacientes se acompañaba de las alteraciones espirométricas descritas: en 5 pacientes se acompañaba de obstrucción al flujo aéreo, en 2 pacientes se acompañaba de trastorno mixto y en un paciente de trastorno restrictivo. En los 11 pacientes restantes (33%), el atrapamiento aéreo se acompañaba de una alteración en la difusión de CO.

La alteración de la difusión se definió una disminución de la DLCO por debajo del 80% del valor predicho y una disminución de la KCO por debajo del 80% del valor predicho <sup>(396)</sup>. La DLCO nos informa del estado funcional de la membrana alveolo-capilar, por lo que la disminución de su valor indica pérdida o daño de la superficie de intercambio gaseoso. Su alteración suele ser muy precoz y de hecho suele ser el primer parámetro funcional respiratorio que se altera en las enfermedades intersticiales. Su descenso no se relaciona con la severidad, pero puede tener valor pronóstico, siendo además es un predictor de mortalidad en la población general <sup>(383)</sup>. Al evaluar la capacidad de difusión de CO de los estudios realizados, 20 pacientes de los 33 estudiados (el 61%) mostraron disminución de la misma. Al corregir la DLCO con el volumen alveolar, obteniendo así la constante de difusión para el CO o KCO, únicamente 9 pacientes (el 27%) mantenía la disminución en la KCO. En 6 pacientes la disminución de la DLCO se acompaña de las alteraciones observadas en la espirometría: en 5 pacientes se acompañaba de obstrucción del flujo aéreo y en 1 paciente se acompañaba de trastorno restrictivo. Como ya se ha comentado, en 11 pacientes se asociaba a atrapamiento aéreo. En 3 pacientes (9%) el descenso de la DLCO fue la única alteración encontrada en la exploración funcional.

Los valores medios obtenidos por los pacientes y los patrones de enfermedad de las pruebas de función respiratoria, se muestran en la tabla 14 y 15 respectivamente.

**Tabla 14. Resultados de los pacientes en las pruebas de capacidad pulmonar.**

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR	
CVF (% predicho)	89,02 ± 16,84
FEV <sub>1</sub> (% predicho)	85,6 ± 19
FEV <sub>1</sub> %/CVF (%)	78,32 ± 9,67
CPT (% predicho)	108,21 ± 16,57
VR (% predicho)	146,96 ± 37,03
VR/CPT (%)	88,26 ± 42,3410
DLCO (% predicho)	74,25 ± 18,83
DLCO/VA (% predicho)	91,67 ± 23,5

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.  
 CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar.

**Tabla 15. Patrones de enfermedad de las pruebas de función respiratoria en los pacientes estudiados.**

Pacientes estudiados: 33.			
Fumadores: 25 pacientes (76% de la muestra estudiada).			
IPA: 37 (14-66) paquetes/año.			
Espirometría	Normales		25 Casos (76%)
	Obstrutivo	Leve	1 Caso (3%)
		Moderado	4 Casos (12%)
	Restrictivo		1 Caso (3%)
	Mixto		2 Casos (6%)
Pletismografía	Atrapamiento aéreo: 26 Casos (79%)	Con alteración espirométrica	8 Casos (24%)
		Con DLCO y KCO↓	5 Casos (15%)
		Con DLCO↓ y KCO normal	6 Casos (18%)
		Única alteración	7 Casos (21%)
Difusión CO	Alterada: 20 Casos (61%)	Con DLCO↓ y KCO normal	11 casos (34%)
		Con DLCO ↓ y KCO↓	9 casos (27%)

IPA: índice de paquete por año; DLCO: Capacidad de difusión de CO. KCO: Constante de difusión para el monóxido de carbono.

#### 4.2.4. RESULTADOS DE LAS SECUELAS MORFOLÓGICAS.

La valoración morfológica se realizó mediante un TAC torácico de alta resolución. Los estudios fueron leídos por dos radiólogos independientes, que consensuaban el resultado en caso de disparidad.

2 pacientes no dieron el consentimiento para su realización. De los 37 pacientes estudiados, 29 (el 78%) tenían afectación del parénquima pulmonar. Una vez identificados los estudios que presentaban alteraciones radiológicas, se analizaban los 3

niveles descritos: nivel 1: hasta arco aórtico, nivel 2: entre la carina y la confluencia de las venas pulmonares, nivel 3: 1 cm por encima del l hemidiafragma derecho. Cada nivel se dividía a su vez en región ventral y región dorsal y se analizaba de manera bilateral (pulmón derecho y pulmón izquierdo). Por lo tanto, por cada paciente se revisaban 12 secciones. Las alteraciones parenquimatosas se encuadraban en alguno de los 4 patrones radiológicos descritos: opacificación en vidrio deslustrado, consolidación parenquimatosa, patrón reticular o disminución de la atenuación (Figura 17). Los patrones radiológicos más frecuentes y ampliamente distribuidos fueron el patrón reticular y la opacificación en vidrio deslustrado, solos o asociados a otro de los patrones radiológicos. No hubo predominio en la localización ventral frente a la dorsal en nuestros enfermos (Tabla 16). Adicionalmente se encontraron alteraciones pleurales en 5 pacientes (el 13.5% de los pacientes estudiados): en 4 pacientes se encontraron engrosamientos pleurales y en 1 pacientes se objetivaron calcificaciones pleurales.

**Tabla 16. Resultados de las secuelas radiológicas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un episodio de SDRA.**

NIVEL		Vidrio deslustrado	Consolidación parenquimatosa	Patrón reticular	Disminución atenuación
Hasta el arco aórtico	Anterior	6	1	5	6
	Posterior	5	0	6	3
Entre carina y confluencia venas pulmonares	Anterior	2	0	3	2
	Posterior	5	1	6	3
Por encima del hemidiafragma derecho	Anterior	4	10	4	4
	Posterior	7	6	9	5

En la tabla se recogen las alteraciones radiológicas de los enfermos. Se definen 4 patrones de enfermedad y 3 niveles de estudio con localización a su vez anterior y posterior. Obsérvese como el patrón en vidrio deslustrado y el patrón reticular son los más frecuentes y ampliamente distribuidos.

**Figura 17. Patrones radiológicos de los pacientes del estudio.**

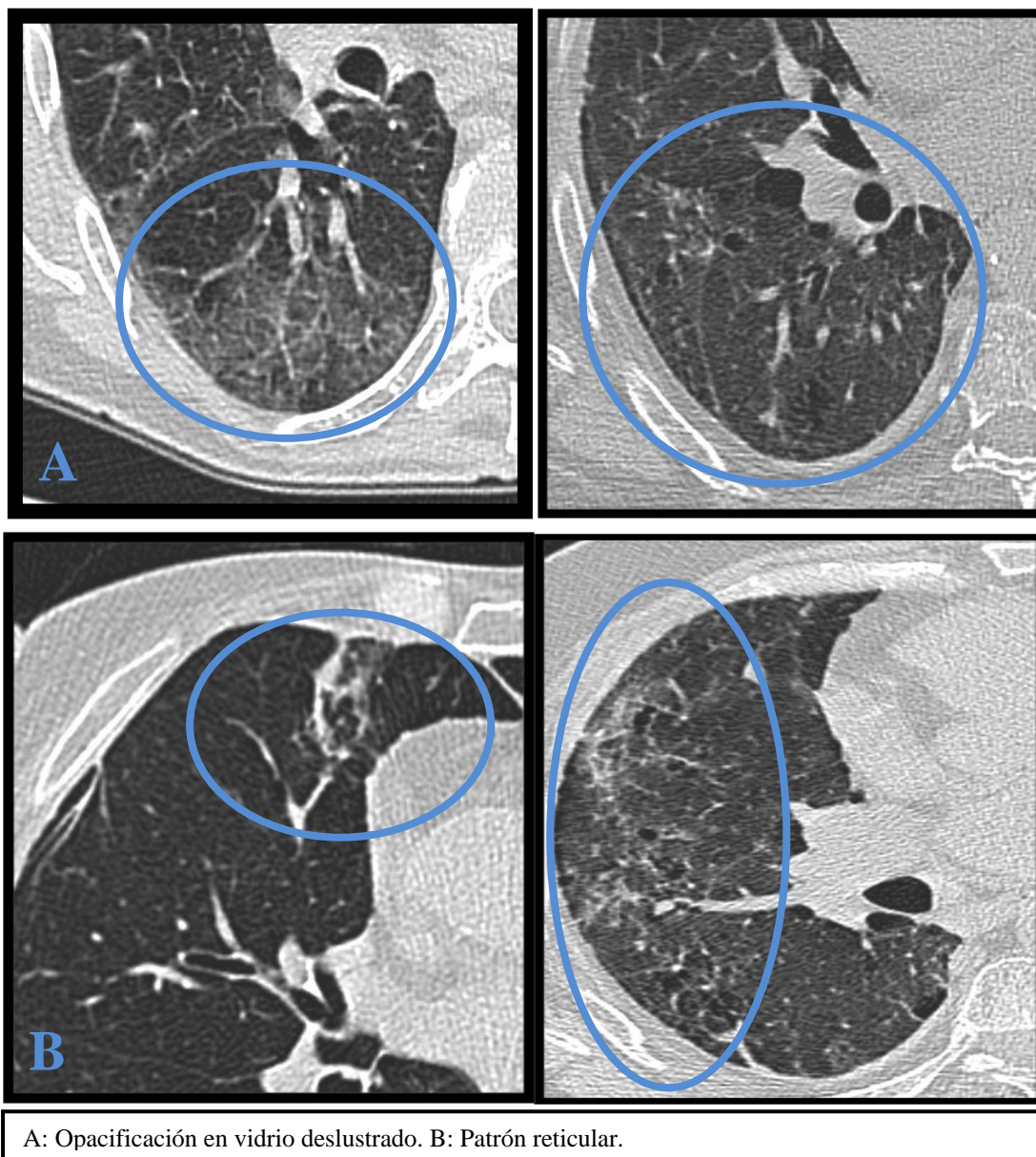
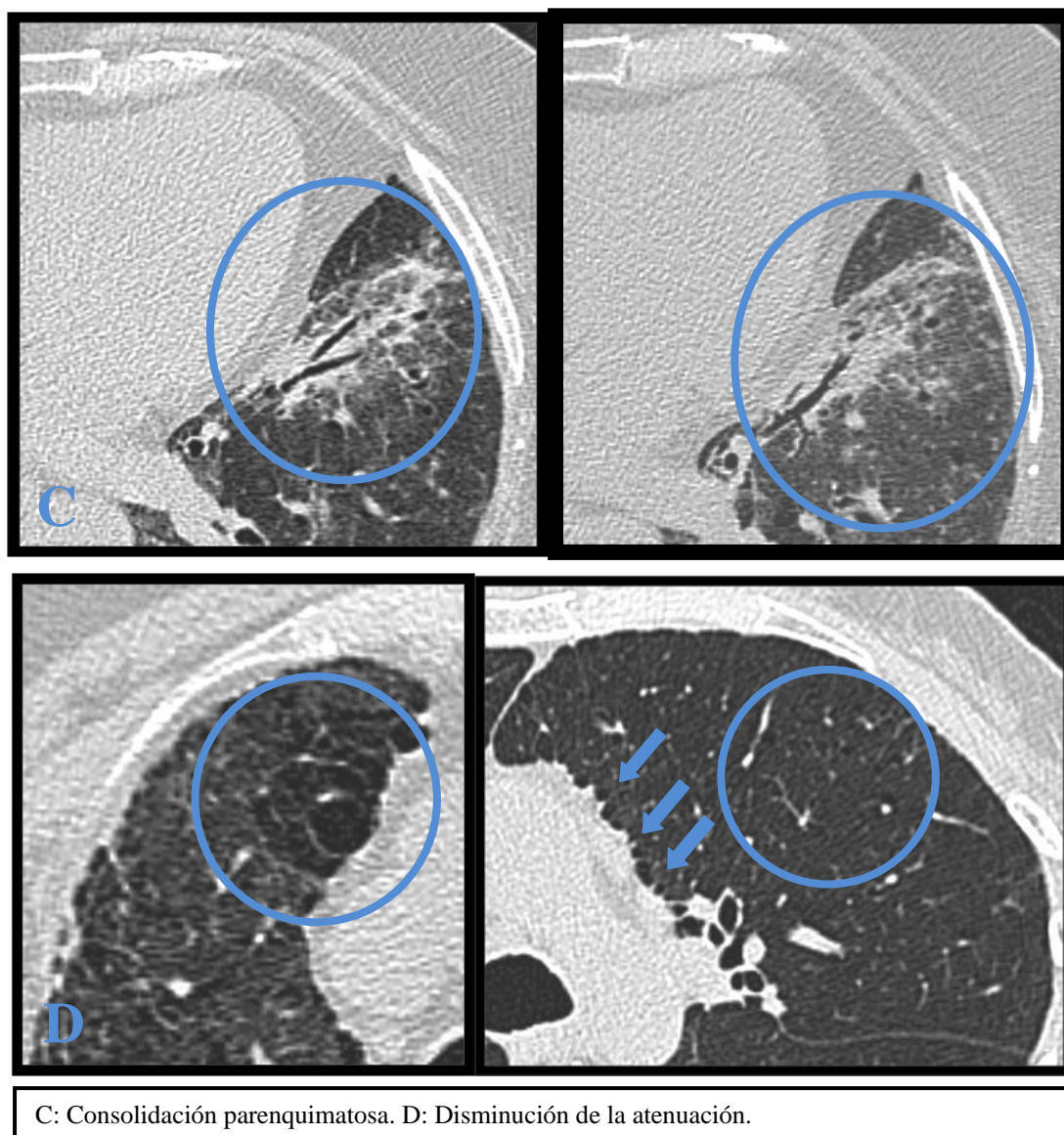


Figura 17. Patrones radiológicos en los pacientes del estudio (II).



#### **4.2.5. RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DEL SDRA Y LA PRESENCIA DE SECUELAS A LARGO PLAZO.**

##### **4.2.5.1. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.**

Comparamos la puntuación obtenida en el SGRQ, tanto la puntuación global como por dominios, con las características del ingreso en UCI. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida por los enfermos en el cuestionario y una puntuación en la escala SOFA  $> 9$  al ingreso, una puntuación LIS  $> 2,5$  al ingreso, una puntuación LIS  $> 2,5$  durante la evolución, el factor de riesgo del SDRA (injuria pulmonar directa o indirecta), la necesidad de ventilación mecánica durante más de 14 días, la presencia de DMO, el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica, la necesidad de  $\text{FiO}_2$  1, la necesidad de  $\text{FiO}_2 > 0,6$ , un nivel de PEEP  $> 15$  cmH<sub>2</sub>O, una Pplat  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O, la necesidad de relajantes neuromusculares, corticoides sistémicos según el protocolo de Meduri <sup>(282)</sup> u óxido nítrico inhalado.

Únicamente encontramos que los pacientes con un APACHE II  $> 20$  al ingreso en la unidad, presentan peor puntuación en el dominio impacto con respecto a aquellos con una puntuación APACHE II  $< 20$  al ingreso, aunque sin llegar a alcanzar la significancia estadística. (Tabla 17)



Tabla 17. Puntuación SGRQ según las variables del ingreso en UCI.

		Síntomas	p	Actividad	p	Impacto	p	Total	p
APACHE II	> 20	36,24 (±26,4)	0,1	37,13 (±27,58)	0,3	24,56 (±21,69)	0,09	25,77 (±22,21)	0,9
	< 20	23,14 (±24,16)		29,27 (±23,77)		14,07 (±15,5)		24,83 (±19,64)	
SOFA > 9	Si	37,94 (±23,6)	0,1	37,85 (±25,95)	0,4	25,19 (±21,21)	0,1	24,46 (±18,61)	0,8
	No	24,27 (±26,2)		30,13 (±25,57)		15,43 (±17,35)		25,81 (±22,21)	
LIS >2,5	Si	28,55 (±25,44)	0,7	35,36 (±25,22)	0,5	21,8 (±21,27)	0,3	26,24 (±18,04)	0,7
	No	31,08 (±27,22)		29,49 (±26,83)		14,99 (±15,27)		23,76 (±24,45)	
Peor LIS >2,5	Si	28,67 (±24,71)	0,6	33,97 (±28,87)	0,6	20,58 (±19,83)	0,3	24,95 (±18,97)	0,8
	No	34,21 (±33,52)		28,3 (±31,83)		11,5 (±14,86)		27,14 (±30,59)	
Factor riesgo	Directo	26,26 (±27,26)	0,5	29,61 (±24,84)	0,4	16,6 (±18,48)	0,4	27,81 (±21,64)	0,4
	Indirecto	32,63 (±24,65)		36,41 (±26,62)		21,63 (±20,14)		22,9 (±19,94)	
DMO	Sí	29,21 (±24,91)	0,8	32,4 (±24,09)	0,7	19,13 (±18,97)	0,9	24,6 (±21,19)	0,7
	No	30,57 (±30,21)		35,44 (±31,87)		19,13 (±18,97)		27,6 (±19,78)	
Días de VM > 14	Sí	26,11 (±26,46)	0,3	30,24 (±23,22)	0,4	16,98 (±17,49)	0,4	24,97 (±21,55)	0,9
	No	34,43 (±24,84)		37,2 (±29,11)		22,34 (±21,75)		25,74 (±19,98)	
FiO <sub>2</sub> 1	Sí	30,01 (±26,65)	0,9	33,57 (±17,6)	0,7	18,19 (±15,89)	0,9	24,38 (±17,67)	0,7
	No	280,7 (±28,28)		30,65 (±29,35)		18,48 (±21,06)		26,41 (±23,28)	
FiO <sub>2</sub> > 0,6	Sí	29,48 (±24,42)	0,9	32,02 (±22,51)	0,9	18,27 (±17,74)	0,9	25,38 (±21,83)	0,9
	No	28,5 (±32,59)		31,43 (±32,82)		18,65 (±23,16)		26,14 (±18,57)	
Pplat > 30cmH <sub>2</sub> O	Sí	26,15 (±23,6)	0,4	29,23 (±19,56)	0,5	16,45 (±15,25)	0,5	28,65 (±21,97)	0,3
	No	32,35 (±28,7)		34,52 (±29,49)		20,27 (±22,09)		22,46 (±19,8)	

(Continúa)

Los datos se expresan como media ± DS.

VM: Ventilación mecánica. DMO: Disfunción multiorgánica. Pplat: Presión meseta.



Tabla 17. Puntuación SGRQ según las variables del ingreso en UCI (II).

		Síntomas	p	Actividad	p	Impacto	p	Total	p
CE	Sí	19,35 (±12,42)	0,2	26,34 (±16,33)	0,4	14,28 (±7,85)	0,5	35,85 (±24,91)	0,1
	No	31,74 (±27,54)		34,58 (±27,26)		20,25 (±20,89)		222,98 (±19,3)	
Relajantes musculares	Sí	25,72 (±26,5)	0,5	34,02 (±23,64)	0,6	19,26 (±19,4)	0,8	27,25 (±18,94)	0,7
	No	31,82 (±26,13)		30,32 (±26,1)		17,71 (±18,82)		24,33 (±22,52)	
ONi	Sí	43,72 (±28,45)	0,2	37,85 (±32,58)	0,7	25,45 (±19,63)	0,5	34,02 (±23,98)	0,4
	No	27,9 (±25,43)		32,56 (±25,28)		18,46 (±19,38)		24,29 (±20,4)	
NAVM	Sí	26,98 (±25,52)	0,7	20 (±21,27)	0,06	12,85 (±19,52)	0,2	33,48 (±24,36)	0,2
	No	30,4 (±25,98)		37,66 (±25,78)		21,36 (±19,02)		22,46 (±18,87)	

Los datos se expresan como media  $\pm$  DS.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica. Pplat: Presión meseta. CE: Corticoterapia sistémica según protocolo de Meduri <sup>(282)</sup>. ONi: Óxido nítrico inhalado.

#### 4.2.5.2. ANÁLISIS SEGÚN LA ETIOLOGÍA DEL SDRA.

Así mismo, buscamos si existían diferencias en las secuelas a largo plazo clínico-funcionales (capacidad de esfuerzo medida por 6MWT y pruebas de función respiratoria) de los pacientes supervivientes a un SDRA cuyo factor de riesgo fue una injuria pulmonar directa frente a aquello en los que el factor de riesgo fue indirecto. No encontramos diferencias ni en la distancia recorrida en el test de la marcha ni en las pruebas de función pulmonar (Tabla 18)

**Tabla 18. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según factor de riesgo para el desarrollo del SDRA.**

	Injuria pulmonar directa	Injuria pulmonar indirecta	p
<b>Resultados de las pruebas de función respiratoria.</b>			
CVF (% pred)	85,75 ±19,39	90,02 ±17,64	0,3
FEV <sub>1</sub> (% pred)	81,34 ±20,21	87,08 ±20,84	0,4
FEV1%/CVF (%)	78,09 ±9,86	78,61 ±9,46	0,8
CPT (% pred)	103,57 ±16,54	113,135 ±15,62	0,09
VR (% pred)	143,2 ±36,97	151 ±37,88	0,5
VR/CPT (%)	99,08 ±45,1	76,77 ±37,18	0,2
DLCO (%pred)	69,86 ±20,94	78,91 ±15,6	0,1
DLCO/VA (% pred)	88,06 ±25,55	95,5 ±21,25	0,3
<b>Resultados de la capacidad funcional</b>			
SpO <sub>2</sub> basal (%)	95±2	96±2	0,6
Distancia 6MWT (m)	443,64 ±159,43	477,39 ±96,13	0,6
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	93±3	95±2	0,3
<b>Resultados de las secuelas morfológicas</b>			
Alteraciones radiológicas (%)	61%	58%	1

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos.

#### **4.2.5.3. ANÁLISIS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL INGRESO EN UCI.**

Analizamos igualmente si la gravedad del episodio de SDRA condicionaba diferentes repercusiones clínicas, funcionales o morfológicas a largo plazo en los supervivientes. No encontramos diferencias ni en la distancia recorrida en el test de la marcha ni en las pruebas de función respiratoria entre los pacientes supervivientes que presentaron peores puntuaciones en las escalas APACHE II, SOFA y LIS a su ingreso con respecto a los que presentaron menor severidad a su ingreso en la UCI medida con dichas escalas. Únicamente los pacientes con una puntuación en la escala LIS al ingreso superior a 2,5 presentaban valores más bajos de la KCO ( $p < 0,05$ ). (Tabla 19)

Tabla 19. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la gravedad del ingreso en UCI.

	APACHE II > 20	APACHE II < 20	p	SOFA > 9	SOFA < 9	p	LIS > 2.5	LIS < 2,5	p
Resultados de las pruebas de función respiratoria.									
CVF (% pred)	90,02 ±17,38	86,19 ±19,45	0,6	85,85 ±18,79	89,34 ±18,4	0,4	88,33 ±17,87	87,3 ±19,9	0,9
FEV <sub>1</sub> (% pred)	84,67 ±20,29	83,84 ±21,07	0,9	82,96 ±22,5	85,08 ±19,38	0,9	84,05 ±20	84,46 ±21,09	0,9
FEV1%/CVF (%)	76,76 ±10,31	79,61 ±8,93	0,6	77,29 ±8,9	79,09 ±10,09	0,6	78,26 ±11,68	78,50 ±4,69	0,6
CPT (% pred)	112,36 ±15,42	105,15 ±17,12	0,4	108,61 ±15,45	107,94 ±17,65	1	107,25 ±16,96	109,89 ±16,47	1
VR (% pred)	155,87 ±34,66	140,44 ±38,26	0,2	154,02 ±39,64	142,41 ±35,52	0,6	143,69 ±41,93	152,74 ±27,13	0,6
VR/CPT (%)	93,36 ±44,66	84,51 ±41,38	0,5	90,9 ±41,28	87,01 ±44,04	0,7	93,16 ±42,09	79,69 ±43,23	0,5
DLCO (%pred)	75,98 ±10,83	72,97 ±23,27	0,9	75,1 ±14,79	73,7 ±21,4	0,9	70,43 ±20,16	80,92 ±14,7	0,08
DLCO/VA (% pred)	93,24 ±12,67	90,51 ±29,37	0,6	94,75 ±17,89	89,67 ±26,78	0,5	85,11 ±22,6	103,14 ±21,26	0,02
Resultados de la capacidad funcional									
SpO <sub>2</sub> basal (%)	95±2	95±2	0,8	95±2	96±2	0,5	96±2	95±2	0,7
Distancia 6MWT (m)	445,81 ±118,1	472,28 ±142,17	0,3	454,54 ±123,55	463,89 ±137,44	0,6	451,63 ±149,11	476,23 ±93,66	0,8
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	94±3	94±4	0,9	94±2	94±3	0,8	94±3	94±2	0,3
Resultados de las secuelas morfológicas									
Alteraciones radiológicas (%)	65%	55%	0,5	78%	48%	0,06	68%	47%	0,2

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos.

#### **4.2.5.4. ANÁLISIS SEGÚN LOS PARÁMETROS VENTILATORIOS.**

Buscamos si existía relación entre los parámetros ventilatorios requeridos durante el episodio agudo de SDRA y la presencia de secuelas a largo plazo en lo que se refiere a la capacidad funcional respiratoria, capacidad de esfuerzo y secuelas radiológicas (Tabla 20). Encontramos que:

- Los pacientes que habían requerido  $FiO_2 > 0,6$  presentaban valores de KCO más bajos que aquellos que no la habían requerido.
- En los pacientes que tuvieron  $P_{plat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ , los valores de  $FEV_1$  fueron menores que en los enfermos que no la tuvieron. Así mismo, los pacientes que tuvieron  $P_{plat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  recorrieron una distancia inferior en el test de la marcha.
- Los pacientes que requirieron concentraciones de oxígeno inspirado del 100% presentaron más secuelas radiológicas.

**Tabla 20. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según variables ventilatorias durante el ingreso en UCI.**

	Necesidad FiO <sub>2</sub> 1		p	Necesidad FiO <sub>2</sub> > 0,6		p
	Si	No		Si	No	
Resultados de las pruebas de función respiratoria.						
CVF (% pred)	93 ±13,87	85,02 ±20,88	0,7	87,69 ±20,5	90,31 ±10,45	0,6
FEV <sub>1</sub> (% pred)	85,52 ±15,31	83,02 ±23,9	0,9	82,23 ±21,4	89,55 ±18,5	0,2
FEV1%/CVF (%)	76,53 ±6,89	78,79 ±10,65	0,3	77,26 ±9,12	79,89 ±10,02	0,2
CPT (% pred)	112,86 ±17,23	105,75 ±16,06	0,3	108,33 ±18,7	109,54 ±8,85	0,8
VR (% pred)	159,62 ±33,98	140,03 ±38,01	0,1	147,58 ±38,12	149,22 ±36,6	1
VR/CPT (%)	76,6 ±41,32	94,48 ±42,99	0,3	91,59 ±44,17	74,1 ±36,87	0,2
DLCO (%pred)	75,9 ±13,08	73,6 ±22,57	0,9	71,16 ±17,77	84,65 ±20,32	0,03
DLCO/VA (% pred)	90,52 ±18,97	92,63 ±27,19	0,6	87,85 ±22,29	103,55 ±26,08	0,1
Resultados de la capacidad funcional						
SpO <sub>2</sub> basal (%)	96±2	95±2	0,3	96±2	96±1	0,5
Distancia 6MWT (m)	452,07 ±130,75	466,48 ±137,31	0,6	446,06 ±139,58	508,38 ±99,23	0,6
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	95±2	93±3	1	94±3	94±2	0,8
Resultados de las secuelas morfológicas						
Alteraciones radiológicas (%)	80%	43%	0,02	67%	33%	0,08
(Continúa)						

(Continúa)

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos. Pplat: Presión meseta.

**Tabla 20. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según variables ventilatorias durante el ingreso en UCI (II)**

	Necesidad Pplat > 30 cmH <sub>2</sub> O		p	Necesidad PEEP>15 cmH <sub>2</sub>		p
	Si	No		Si	No	
Resultados de las pruebas de función respiratoria.						
CVF (% pred)	84,15 ±22,81	92,47 ±12,24	0,2	88,2 ±10,11	88,33 ±20	0,4
FEV <sub>1</sub> (% pred)	76,99 ±20,91	90,62 ±18,75	0,03	88,33 ±15,9	84,3 ±21,87	0,7
FEV1%/CVF (%)	76,45 ±8,27	79,27 ±10,28	0,6	76,72 ±6,55	78,16 ±9,89	0,5
CPT (% pred)	110,65 ±21,41	106,86 ±11,36	0,3	112,7 ±18,58	107,7 ±16,43	0,6
VR (% pred)	156,34 ±38,82	140,63 ±35,14	0,2	165,12 ±46,07	144,04 ±34,67	0,2
VR/CPT (%)	93,39 ±45,6	81,77 ±40,35	0,4	107,13 ±42,02	82,62 ±42,18	0,2
DLCO (%pred)	69,83 ±20,64	78,69 ±17,08	0,2	81,95 ±15,05	72,82 ±19,72	0,3
DLCO/VA (% pred)	85,93 ±24,55	96,93 ±22,72	0,2	99,65 ±19	89,96 ±24,82	0,4
Resultados de la capacidad funcional						
SpO <sub>2</sub> basal (%)	95±2	96±2	0,3	95±2	96±2	0,6
Distancia 6MWT (m)	412,14 ±151,74	511,29 ±87,32	0,03	440,83 ±166,48	464,33 ±127,91	0,7
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	94±3	94±3	0,8	94±3	94±2	0,9
Resultados de las secuelas morfológicas						
Alteraciones radiológicas (%)	67%	50%	0,3	67%	57%	0,6

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos. Pplat: Presión meseta.

#### **4.2.5.5. ANÁLISIS SEGÚN LA EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO EN UCI.**

En cuanto a las secuelas clínico-funcionales y morfológicas según la evolución del ingreso en UCI, los pacientes que desarrollaron DMO presentaban en las pruebas de función respiratoria valores más bajos de FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>%/CVF frente a los enfermos que no presentaron fracaso orgánico no respiratorio. La ventilación mecánica durante un periodo de tiempo superior a 14 días y el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica como complicación durante el ingreso, se relacionó con una distancia recorrida menor en el test de la marcha de 6 minutos. Los pacientes que desarrollaron disfunción multiorgánica y una neumonía asociada a ventilación mecánica durante el ingreso, presentaron más secuelas radiológicas. (Tabla 21).

Al evaluar las secuelas clínico-funcionales y morfológicas de los pacientes del estudio con respecto al tratamiento recibido durante su ingreso en UCI con terapia coadyuvante al soporte respiratorio durante el episodio de SDRA, no encontramos diferencias ni en las pruebas de función respiratoria ni en la capacidad de esfuerzo con el uso de corticoterapia sistémica según el protocolo de Meduri <sup>(282)</sup>, la relajación neuromuscular y el óxido nítrico inhalado. No analizamos el decúbito prono al existir un único paciente en el estudio con ventilación en decúbito prono. (Tabla 22).



**Tabla 21. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la evolución durante el ingreso en UCI.**

	DMO		P	VM > 14 Días		P	NAVM		P
	Sí	No		Sí	No		Si	No	
Resultados de las pruebas de función respiratoria.									
CVF (% pred)	85,32 ±19,63	96,79 ±9,56	0,7	85,03 ±21,3	92,31 ±12,25	0,3	81,29 ±22,68	89,92 ±16,88	0,3
FEV <sub>1</sub> (% pred)	79,98 ±20,63	97,95 ±12,78	0,02	79,82 ±22,3	90,48 ±16,12	0,1	78,84 ±23,31	85,86 ±19,65	0,4
FEV1%/CVF (%)	76,6 ±9,95	84,03 ±5,08	0,02	77,15 ±8,95	80,06 ±10,37	0,2	77,9 ±9,74	78,5 ±9,65	0,4
CPT (% pred)	108,94 ±18,41	105,91 ±9,27	0,6	105,65 ±19,16	111,68 ±12,04	0,3	99,62 ±18,24	110,96 ±15,38	0,2
VR (% pred)	153,43 ±36,36	126,85 ±33,55	0,1	146,27 ±37,8	147,95 ±37,37	0,8	140,45 ±43,53	149,07 ±35,46	0,6
VR/CPT (%)	93,03 ±43,68	73,36 ±36,35	0,2	95,46 ±46,08	78,49 ±35,99	0,4	93,98 ±44,4	86,43 ±42,44	0,6
DLCO (%pred)	70,55 ±18,68	85,82 ±14,9	0,04	74,36 ±21,22	74,1 ±15,78	1	64,2 ±24,17	77,47 ±16,06	0,2
DLCO/VA (% pred)	88,89 ±23,24	100,34 ±23,65	0,2	94,45 ±26,49	87,89 ±19,04	0,5	85,91 ±26,37	93,51 ±22,78	0,7
Resultados de la capacidad funcional									
SpO <sub>2</sub> basal (%)	95±2	96±2	0,8	95±2	96±2	0,9	95±3	96±2	0,5
Distancia 6MWT (m)	451,57 ±139,73	487,33 ±101,97	0,6	418,5 ±135,48	519,33 ±101,21	0,03	321,25 ±153,03	500,3 ±93,5	0,03
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	94±3	95±3	0,6	94±3	94±3	1	94±4	94±3	0,5
Resultados de las secuelas morfológicas									
Alteraciones radiológicas (%)	71%	22%	0,01	71%	44%	0,09	89%	50%	0,04

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos. DMO: Disfunción multiorgánica. VM > 14 días: Ventilación mecánica durante un periodo superior a 14 días. NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

**Tabla 22. Resultados clínico-funcionales y morfológicos según la terapia coadyuvante requerida durante el ingreso en UCI.**

	CE		p	Relajación neuromuscular		p	ONi		P
	Sí	No		Sí	No		Si	No	
Resultados de las pruebas de función respiratoria.									
CVF (% pred)	79,04 ±24,04	89,43 ±17,3	0,2	85,61 ±18,6	90,2 ±18,67	0,2	87,65 ±5,44	87,96 ±18,91	0,9
FEV <sub>1</sub> (% pred)	74,66 ±24,8	85,85 ±19,61	0,2	78,49 ±20,25	88,07 ±20,61	0,1	68,45 ±11,67	85,19 ±20,55	0,2
FEV1%/CVF (%)	78,95 ±7,03	78,25 ±9,98	0,8	75,9 ±8,88	79,37 ±9,55	0,2	66,01 ±17,61	79,12 ±8,72	0,2
CPT (% pred)	110,75 ±23,87	107,86 ±15,87	0,8	110,96 ±17,55	107,05 ±16,29	0,8	110,3 ±30,12	108,07 ±16,2	0,9
VR (% pred)	155,62 ±45,75	145,79 ±36,48	0,7	157,8 ±39,21	141,28 ±35,17	0,3	146,95 ±69,79	146,99 ±36,06	1
VR/CPT (%)	111,45 ±49,79	85,06 ±41,19	0,4	103,51 ±46,64	76,07 ±36,75	0,1	132,7 ±33,37	85,4 ±41,66	0,2
DLCO (%pred)	69,42 ±10,9	74,92 ±19,71	0,6	75,39 ±15,47	74,94 ±21,57	0,6	65,85 ±10,68	74,79 ±19,22	0,5
DLCO/VA (% pred)	85,32 ±5,58	92,54 ±24,93	0,5	91,95 ±22,91	91,65 ±25,12	0,7	82,75 ±3,75	92,24 ±24,15	0,5
Resultados de la capacidad funcional									
SpO <sub>2</sub> basal (%)	96±2	95±2	0,3	96±2	95±3	0,1	96±2	95±2	0,7
Distancia 6MWT (m)	428,92 ±145,95	466,83 ±129,2	0,6	461,83 ±128,33	459,15 ±139,31	1	375 ±176,84	468,3 ±126,61	0,4
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	93±3	94±3	0,5	94±3	94±3	0,9	93±5	94±3	0,9
Resultados de las secuelas morfológicas									
Alteraciones radiológicas (%)	67%	58%	0,07	71%	50%	0,2	100%	57%	0,2

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos. CE: Corticoterapia según protocolo de Meduri<sup>(282)</sup>. ONi: Óxido nítrico inhalado.

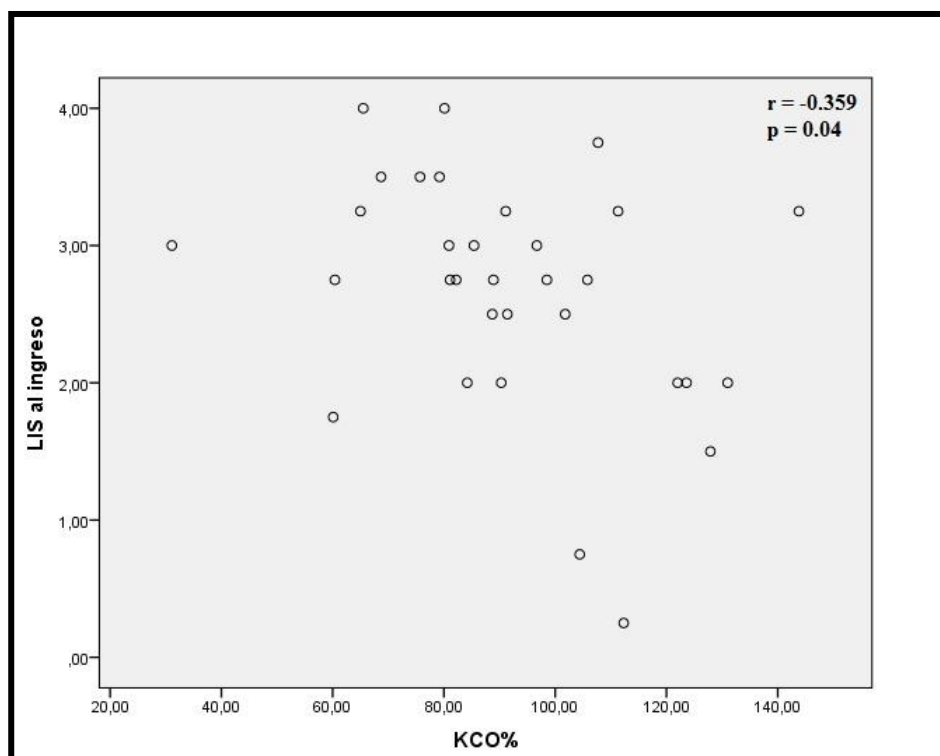
#### **4.2.5.6. CORRELACIÓN ENTRE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO AGUDO.**

Estudiamos si existía correlación entre el desarrollo de secuelas a largo plazo en los supervivientes a un SDRA y las características del episodio agudo. Evaluamos la calidad de vida relacionada con la salud, la presencia de secuelas funcionales y la disminución de la capacidad de esfuerzo con los días de estancia en UCI, los días de estancia hospitalaria, la puntuación en las escalas de gravedad al ingreso en UCI (puntuación en la escala APACHE II, SOFA y LIS), los días de  $\text{FiO}_2$  de 1, los días de  $\text{FiO}_2 > 0,6$ , los días de  $\text{PEEP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , los días de  $\text{Pplat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  y días de ventilación mecánica mediante la correlación de *Pearson*.

En lo que refiere a la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud, la puntuación en el SGRQ no se correlacionaba ni con los días de ventilación mecánica, ni con los días de estancia en UCI, ni con los días de estancia hospitalaria, ni con la puntuación en las escalas de gravedad al ingreso en UCI ni con los días de  $\text{FiO}_2$  de 1, ni los días de  $\text{FiO}_2 > 0,6$ , ni los días de  $\text{PEEP} > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , ni los días de  $\text{Pplat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

Al analizar los resultados de las pruebas de función respiratoria, encontramos únicamente que la puntuación en la escala LIS al ingreso se relaciona de manera inversamente proporcional con el valor de KCO ( $r = -0.359$ ,  $p = 0.04$ ). (Figura 18).

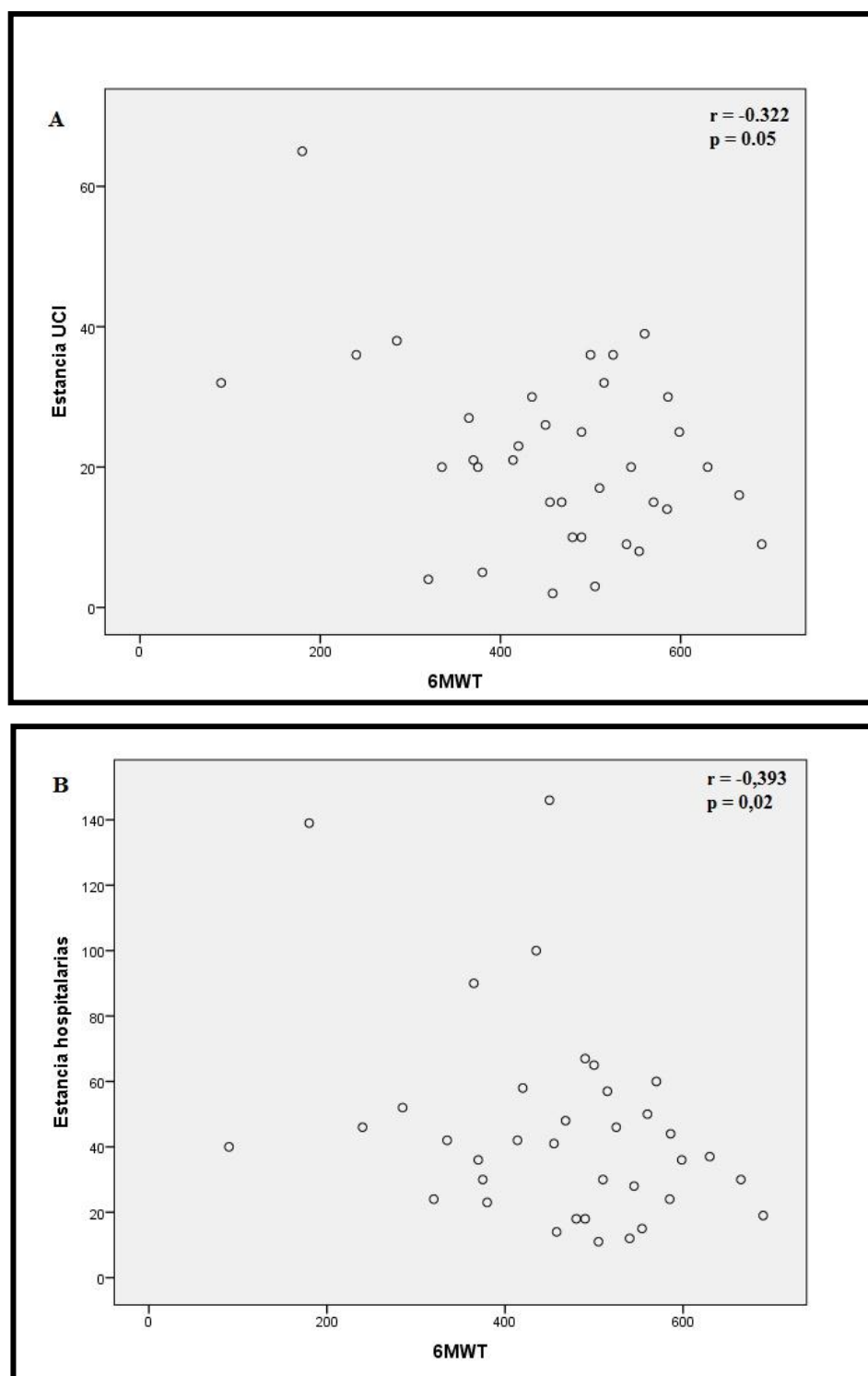
**Figura 18. Correlación entre la puntuación LIS al ingreso y la KCO.**



*LIS: Lung injury score* o escala de lesión pulmonar. *KCO*: Relación entre la capacidad de difusión de CO y el volumen alveolar.

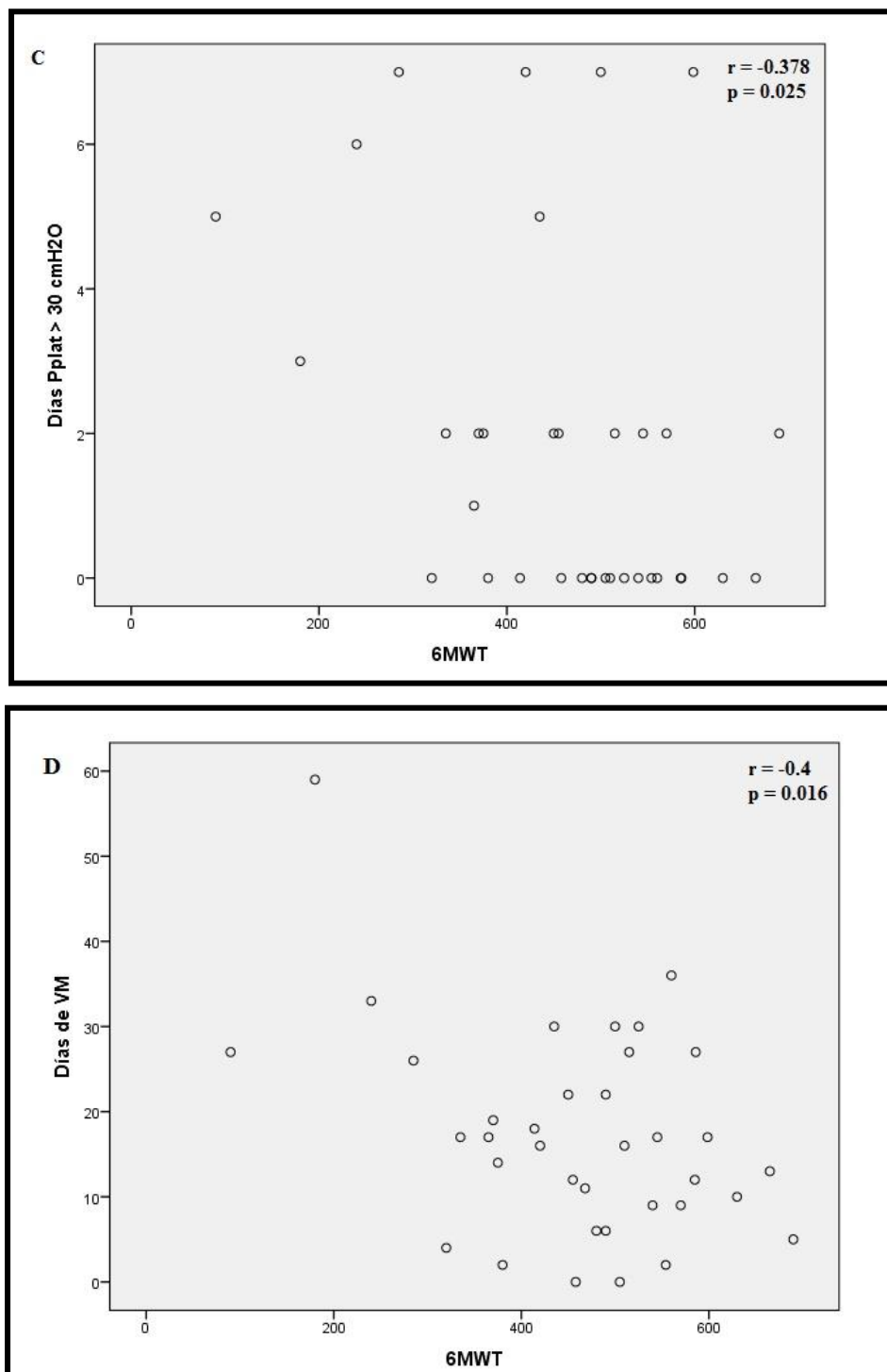
Los datos más interesantes los encontramos en la capacidad de esfuerzo. Se identificó la existencia de una relación inversamente proporcional entre la tolerancia al ejercicio, evaluada mediante la distancia recorrida durante la prueba de la caminata de seis minutos, y los días de estancia en UCI ( $r = -0,322$ ;  $p = 0,05$ ), los días de estancia hospitalaria ( $r = -0,393$ ;  $p = 0,02$ ), los días de ventilación con presiones meseta  $>30$  cmH<sub>2</sub>O ( $r = -0,378$ ;  $p = 0,025$ ) y los días de ventilación mecánica ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) (Figura 19). Cabe destacar que la SpO<sub>2</sub> basal guardaba una relación inversamente proporcional con los días de meseta  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O sin llegar a alcanzar la significancia estadística (Figura 20).

Figura 19. Correlaciones de la prueba de la marcha de 6 minutos.



**A:** Correlación entre los días de estancia en UCI y la distancia recorrida en el 6MWT.  
**B:** Correlación entre los días de estancia hospitalaria y la distancia recorrida en el 6MWT.  
 6MWT: 6 minutes walk test o prueba de la marcha de 6 minutos.

Figura 19. Correlaciones de la prueba de la marcha de 6 minutos.

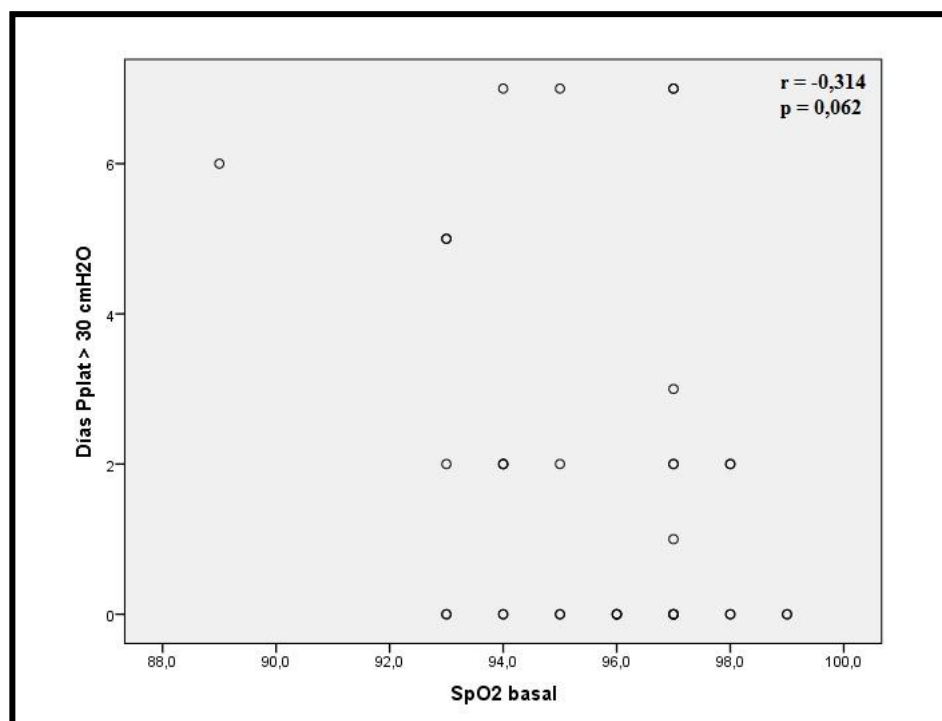


**C:** Correlación entre los días de Pplat > 30 cmH<sub>2</sub>O y la distancia recorrida en el 6MWT.

**D:** Correlación entre los días de VM y la distancia recorrida en el 6MWT.

6MWT: 6 minutes walk test o prueba de la marcha de 6 minutos. VM: Ventilación mecánica

**Figura 20. Correlación entre  $SpO_2$  y los días de  $Pplat > 30$  cmH<sub>2</sub>O.**



*SpO<sub>2</sub>*: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. *Pplat*: Presión meseta.

Posteriormente realizamos un análisis de regresión lineal múltiple del test de la marcha de 6 minutos, para identificar qué factores independientes podría condicionar la tolerancia al ejercicio en los pacientes supervivientes a largo plazo tras un episodio de SDRA. Seleccionamos las variables demográficas, puesto que son determinantes independientes en la distancia recorrida, el factor de riesgo para el desarrollo de SDRA y los parámetros ventilatorios requeridos durante el ingreso en UCI, puesto que fueron los que mostraron significación estadística en el análisis univariante. De todos ellos, el único que se identifica como predictor independiente de la capacidad de esfuerzo en los supervivientes a largo plazo, son los días de ventilación mecánica. (Tabla 23)

**Tabla 23. Modelo multivariado de regresión lineal múltiple del test de la marcha.**

Variable	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	P
	B	Error típico	$\beta$		
Constante	638,339	163,277	3,910		0,001
Edad en el episodio (años)	-1,22	1,491	-0,148	-0,818	0,421
Sexo	-51,342	54,32	-0,183	-0,945	0,353
Tipo de SDRA	17,585	49,184	0,068	0,358	0,724
Días ventilación mecánica	-3,395	1,580	-0,445	-2,148	0,041
Días FiO <sub>2</sub> 1	6,991	25,659	0,078	0,272	0,787
Días FiO <sub>2</sub> > 0,6	7,184	10,876	0,19	0,661	0,515
Pplat > 30 cmH <sub>2</sub> O	-16,363	11,252	-0,299	-1,454	0,158
PEEP > 15 cmH <sub>2</sub> O	-1,126	73,84	-0,003	-0,15	0,988
<b>Potencia del modelo: <math>r^2 = 0.298</math></b>					

*Tipo de SDR:*A según factor de riesgo: directo vs indirecto. *Pplat:* Presión meseta.

Para saber si podemos predecir qué pacientes con SDRA van a desarrollar secuelas radiológicas a largo plazo, realizamos un modelo de regresión logística por pasos hacia delante condicional. Incluimos variables antropométricas (sexo, edad en el momento del episodio agudo), el tipo de factor de riesgo para el desarrollo de SDRA, la gravedad al ingreso en UCI medido por la escala APACHE II, SOFA y LIS, la peor puntuación LIS durante el ingreso en UCI, el desarrollo de DMO y el número de órganos fracasados, días de ventilación mecánica y variables ventilatorias (días de ventilación con FiO<sub>2</sub>1, días con ventilación de FiO<sub>2</sub>> 0,6, días con presión meseta  $\geq$  30 cmH<sub>2</sub>O, días con PEEP  $\geq$  15 cmH<sub>2</sub>O), necesidad de terapias coadyuvantes (corticoesteroides, óxido nítrico inhalado y/o relajantes musculares), desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica, tiempo de estancia en UCI y estancia hospitalaria. Se fueron retirando una a una cada variable que no resultaba significativa en el *test de Wald* hasta llegar al “modelo final”, en el que la única variable retenida



como asociada independientemente con la presencia de secuelas radiológicas a largo plazo fue el desarrollo de fracaso multiorgánico (Tablas 24 y 25)

**Tabla 24. Identificación de predictores de secuelas radiológicas.**

	p
Edad en el episodio (años)	0,2
Sexo	0,68
Tipo de SDRA	0,87
APACHE II	0,92
SOFA	0,91
LIS al ingreso	0,06
Peor LIS	0,15
Nº órganos fracasados	0,72
Días ventilación mecánica	0,15
Días FiO <sub>2</sub> 1	0,22
Días FiO <sub>2</sub> > 0,6	0,24
Pplat > 30 cmH <sub>2</sub> O	0,55
PEEP > 15 cmH <sub>2</sub> O	0,82
Corticoides según protocolo Meduri	0,82
Relajantes musculares	0,61
Óxido nítrico inhalado	0,34
Neumonía asociada a ventilación mecánica	0,06
Estancia UCI (días)	0,18
Estancia hospital (días)	0,76
<b>Potencia del modelo: <math>r^2 = 0.224</math>, <math>p=0.010</math></b>	

**Tabla 25. Identificación de predictores de secuelas radiológicas. Regresión logística por pasos hacia delante (condicional): “Modelo final”**

Variable	Coeficiente $\beta$	Wald	P	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
DMO	-2,118	5,466	0,019	0,12	0,2	0,71
Constante	1,253	2,441	0,118	3,5		

#### **4.2.6. RELACIÓN ENTRE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO.**

Finalmente buscamos si existía relación entre la presencia de secuelas clínicas, funcionales y morfológicas.

Revisamos las pruebas de función respiratoria de los 11 pacientes que recorrieron una distancia inferior al 80% de la predicha. 1 paciente estaba traqueostomizado, por lo que no pudo realizar la exploración funcional y en otro paciente los datos no son valorables. De los 9 pacientes restantes con distancias recorridas inferiores a las predichas, lo que representa una disminución en la capacidad de esfuerzo, únicamente 1 paciente no presentaba alteraciones en las pruebas de función respiratoria. De los 8 restantes, 4 presentaban atrapamiento aéreo y disminución de la DLCO, 2 tenía atrapamiento aéreo, disminución de la DLCO y disminución de la DLCO/VA, 1 paciente presentaba únicamente atrapamiento aéreo y 1 paciente tenía baja la DLCO.

Al comparar los resultados clínico-funcionales de los pacientes supervivientes a un SDRA según asociasen o no la presencia de secuelas radiológicas, encontramos que los pacientes con alteraciones morfológicas en el parénquima pulmonar presentaban valores más bajos de DLCO ( $p < 0,01$ ) (Tabla 26). Sin embargo, la distancia media recorrida en la prueba de la marcha no muestra diferencias significativas entre los pacientes que presentan secuelas radiológicas y los que no las presentan.

**Tabla 26. Resultados clínico-funcionales según la presencia de secuelas morfológicas.**

	Presencia de secuelas radiológicas	Ausencia de secuelas radiológicas	p
<b>Resultados de las pruebas de función respiratoria.</b>			
CVF (% pred)	87,31 ±18,4	88,7 ±19,7	0,6
FEV <sub>1</sub> (% pred)	84,79 ±20,62	85,16 ±20,58	0,8
FEV1%/CVF (%)	79,50 ±9,31	78,49 ±7,65	0,7
CPT (% pred)	107,37 ±18,76	107,66 ±11,83	1
VR (% pred)	149,62 ±38,69	138,48 ±33,04	0,7
VR/CPT (%)	83,7 ±42,13	90,19 ±41,09	0,6
DLCO (%pred)	67,96 ±18,98	84,81 ±14,67	0,01
DLCO/VA (% pred)	85,94 ±22,04	101,74 ±24,36	0,07
<b>Resultados de la capacidad funcional</b>			
SpO <sub>2</sub> basal (%)	95±2	95±2	0,5
Distancia 6MWT (m)	434,24 ±142,76	495,32 ±109,62	0,3
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	95±3	93±3	0,04

Los datos se expresan como media ± DS y en porcentaje del valor predicho.

CVF: Capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. CPT: Capacidad pulmonar total. VR: Volumen residual. DLCO: Capacidad de difusión de CO. VA: Volumen alveolar. SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. 6MWT: Prueba de la marcha de 6 minutos.

Por último, estudiamos la existencia de una correlación entre la presencia de secuelas clínicas, secuelas funcionales y calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 27).

Encontramos una relación inversamente proporcional entre la puntuación en el SGRQ y el valor de CVF, FVE<sub>1</sub>, DLCO y KCO. De igual manera, a mayor puntuación en el cuestionario de *Saint George*, menor era distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos.

Al analizar la capacidad al ejercicio, no encontramos correlación entre la distancia recorrida y las pruebas de función respiratoria. Sin embargo, la  $SpO_2$  tras la prueba de marcha guardaba una relación proporcional con el valor de CFV, FEV<sub>1</sub> y la relación FEV<sub>1</sub>/CVF, e inversamente proporcional con la relación VR/CPT.

**Tabla 27. Correlación de Pearson entre las secuelas a largo plazo de los supervivientes a un SDRA.**

	Puntuación SGRQ	SpO <sub>2</sub> basal (%)	Distancia 6MWT (m)	SpO <sub>2</sub> post-test (%)
<b>Resultados de las pruebas de función respiratoria.</b>				
CVF (% pred)	r = -0,483 p = < 0,01	r = 0,381 p = 0,03	r = 0,332 p = 0,055	r = 0,355 p = 0,04
FEV <sub>1</sub> (% pred)	r = -0,417 p = 0,01	r = 0,34 p = 0,06	r = 0,228 p = 0,2	r = 0,472 p < 0,001
FEV <sub>1</sub> /CVF (%)	r = 0,08 p = 0,63	r = 0,085 p = 0,64	r = -0,166 p = 0,35	r = 0,406 p = 0,02
CPT (% pred)	r = -0,166 p = 0,36	r = 0,12 p = 0,51	r = 0,3 p = 0,09	r = -0,7 p = 0,71
VR (% pred)	r = -0,015 p = 0,93	r = -0,014 p = 0,94	r = 0,314 p = 0,8	r = -0,232 p = 0,21
VR/CPT (%)	r = 0,117 p = 0,52	r = -0,152 p = 0,41	r = -0,092 p = 0,61	r = -0,363 p = 0,04
DLCO (%pred)	r = -0,397 p = 0,02	r = 0,158 p = 0,39	r = 0,336 p = 0,06	r = 0,234 p = 0,2
DLCO/VA (% pred)	r = -0,367 p = 0,04	r = -0,004 p = 0,98	r = 0,234 p = 0,2	r = -0,84 p = 0,65
<b>Resultados de la capacidad funcional</b>				
SpO <sub>2</sub> basal (%)	r = -0,247 p = 0,14	1	r = 0,294 p = 0,08	r = 0,64 p < 0,01
Distancia 6MWT (m)	r = -0,484 p < 0,01	r = 0,294 p = 0,08	1	r = -0,166 p = 0,34
SpO <sub>2</sub> post-test (%)	r = -0,247 p = 0,15	r = 0,64 p < 0,01	r = -0,166 p = 0,34	1
<p><i>SGRQ</i>: cuestionario respiratorio de <i>Saint George</i>. <i>CVF</i>: Capacidad vital forzada. <i>FEV<sub>1</sub></i>: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. <i>CPT</i>: Capacidad pulmonar total. <i>VR</i>: Volumen residual. <i>DLCO</i>: Capacidad de difusión de CO. <i>VA</i>: Volumen alveolar. <i>SpO<sub>2</sub></i>: Saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría. <i>6MWT</i>: Prueba de la marcha de 6 minutos.</p>				



## 5.- DISCUSIÓN



## 5. DISCUSIÓN.

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo es una entidad clínica frecuente que está considerada como un problema de salud pública. Los datos más recientes, recogidos en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, estiman una incidencia en Europa de 0,46 casos por cama de UCI en 4 semanas. Representa una de las principales causas de ingreso en UCI, ya que supone el 10,4% de los ingresos, y una de las principales indicaciones de soporte respiratorio invasivo, puesto que el 23,4% de los pacientes que requieren ventilación mecánica es debido a un SDRA. Adicionalmente, cabe destacar que el 67,2% de los pacientes ingresados en UCI cumplen los criterios diagnósticos de SDRA durante su estancia en la unidad <sup>(75)</sup>.

En los últimos años la mortalidad del SDRA ha experimentado un descenso sustancial, con una tasa de mortalidad intra-UCI del 35,3% y una mortalidad intrahospitalaria del 40% <sup>(75)</sup>.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del síndrome y en el cuidado de los enfermos nos ha llevado al reconocimiento del impacto del soporte respiratorio sobre la morbi-mortalidad de nuestros pacientes, especialmente tras la publicación del estudio ARDS Network <sup>(8)</sup>, que demuestra una reducción de la mortalidad con el uso de una estrategia ventilatoria protectora. Actualmente aún no contamos con un tratamiento farmacológico eficaz, por lo que los pilares fundamentales del tratamiento siguen siendo la ventilación mecánica protectora y la identificación y el tratamiento de la causa desencadenante del SDRA.

La comprensión de la morbilidad tras el SDRA constituye un reto debido a la complejidad de los factores que pueden influir en su resultado. Esto incluye la respuesta individual del paciente ante la enfermedad crítica, el factor desencadenante del SDRA, la propia severidad del cuadro, las complicaciones secundarias al tratamiento recibido, el ingreso prolongado en UCI y la heterogeneidad de la práctica en Medicina Intensiva.



Además las secuelas observadas en los pacientes que sobreviven a un SDRA son dinámicas, puesto que van evolucionando con el tiempo como se ha demostrado en los trabajos longitudinales prospectivos <sup>(10; 58; 363; 364; 400; 401)</sup>, por lo que su detección y valoración dependerá del tiempo transcurrido entre la evaluación y el episodio agudo y las herramientas diagnósticas empleadas.

Las secuelas de los pacientes que sobreviven a un episodio de SDRA pueden ser interpretadas como la suma de discapacidades físicas, cognitivas y/o psicológicas.

Por lo tanto, el espectro de secuelas que pueden presentar los pacientes supervivientes se clasifican en secuelas físicas y neuropsicológicas, lo que facilita su comprensión.

El objetivo de nuestro estudio no engloba el análisis de las secuelas neuropsicológicas. Analizamos las secuelas físicas a largo plazo en los pacientes supervivientes a un SDRA mediante pruebas de función respiratoria, test de capacidad de ejercicio y pruebas radiológicas. Además valoramos el impacto que estas secuelas tenían en la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo.

### **5.1. ANÁLISIS DEL PROTOCOLO.**

Nuestro estudio consta de dos partes. En primer lugar realizamos un estudio retrospectivo en la base de datos de la UCI identificando a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión: haber padecido un episodio de SDRA según los criterios diagnósticos de la AECC <sup>(15)</sup>, haber recibido una estrategia ventilatoria protectora según el protocolo del ARDS Network <sup>(8)</sup> y haber sobrevivido durante al menos 2 años al episodio agudo. En una segunda fase realizamos el estudio observacional prospectivo en el que analizamos la presencia de secuelas en los pacientes supervivientes a un SDRA. Por lo tanto, en el momento de la evaluación, el tiempo transcurrido desde el episodio

de SDRA y la realización del seguimiento no es homogéneo en nuestros pacientes, garantizando que al menos hubiesen transcurrido 24 meses desde el episodio agudo. Al revisar la literatura, encontramos que hay autores que realizan un protocolo similar al nuestro<sup>(334; 401; 402; 403; 404)</sup>, mientras que otros autores plantean un estudio observacional prospectivo, considerando potenciales candidatos a todos los enfermos que ingresan en UCI con el diagnóstico de SDRA<sup>(48; 364; 400; 405)</sup>.

En cuanto al tiempo del seguimiento, la media de meses transcurridos entre el episodio agudo y el momento de realización del estudio fue de  $67 \pm 21$  meses, tras los cuales analizamos la calidad de vida relacionada con la salud, realizamos una valoración funcional mediante pruebas de función respiratoria completas, analizamos la capacidad de ejercicio mediante el test de la marcha de 6 minutos y la presencia de secuelas radiológicas con la realización de un TAC torácico de alta resolución. La mayor parte de los estudios realizan el seguimiento de los pacientes supervivientes en los 2 primeros años tras el episodio de SDRA. Únicamente son 5 los estudios que podemos encontrar en los que se realice una evaluación completa, cubriendo la presencia de secuelas clínico-funcionales, morfológicas y de calidad de vida relacionada con la salud, como la llevada a cabo en nuestro estudio<sup>(334; 364; 402; 404; 406)</sup>. Los estudios realizados a partir del segundo año tras el episodio de SDRA principalmente evalúan la calidad de vida relacionada con la salud y la presencia de secuelas neurocognitivas en los supervivientes a largo plazo. La excepción la conforman el estudio de Schelling *et al*<sup>(401)</sup>, que evalúan la HRQL y la función pulmonar a los 5,5 años de episodio de SDRA; y el estudio de Herridge *et al*<sup>(364)</sup> que realiza una evaluación de la HRQL, función pulmonar, capacidad de esfuerzo y presencia de alteraciones radiológicas en los supervivientes a un SDRA a los a los 5 años del episodio agudo, en una línea muy similar a nuestro estudio.

En España son prácticamente inexistentes los estudios realizados en los supervivientes a un episodio de SDRA, por lo que no tenemos información sobre las secuelas que presentan los enfermos que sobreviven a un episodio de SDRA en nuestro país. Únicamente contamos con el estudio realizado por Masclans *et al*<sup>(406)</sup> en

Barcelona, que realizan una evaluación de la HRQL, la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y las secuelas radiológicas a los 6 meses del episodio agudo, y por lo tanto, no nos aporta información de la secuelas a más largo plazo.

De los estudios realizados para evaluar las secuelas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un SDRA, únicamente 4 estudios se realizan tras la publicación de ARDS Network <sup>(334; 402; 404; 406)</sup>. En el resto de los estudios, aunque en algunos de ellos se habla de ventilación protectora, el reclutamiento de los enfermos comienza antes del año 2000 (antes de la publicación del ARDS Network <sup>(8)</sup>) y no se hace referencia al protocolo de ventilación ni se recogen las variables respiratorias (Vt, Pplat y FiO<sub>2</sub> <sup>(10; 48; 360; 364; 367; 400; 401; 403; 405; 407; 408)</sup>).

Por lo tanto son prácticamente nulos, los estudios realizados para valorar la presencia de secuelas en los pacientes supervivientes a un episodio de SDRA pasados los 2 primeros años del episodio agudo y en la era de la ventilación mecánica con estrategia protectora (Tabla 28. Adaptada <sup>(409)</sup>).

**Tabla 28. Estudios clínicos sobre las secuelas a largo plazo de los pacientes supervivientes a un SDRA.**

Primer autor (año)	Resultados.	Tiempo.	Principales resultados.
<b>Estudios que investigan los resultados a largo plazo en el primer año tras el episodio agudo.</b>			
Weinert (1997) <sup>(410)</sup>	HRQL: SF-36.	Entre 6 y 41 meses (media 15 meses) tras el diagnóstico.	Todos los dominios con peores puntuaciones que la población general, con dificultades físicas similares a los pacientes con enfermedad médica crónica pero mayores déficits en los dominios social y mental.
Desai (1999) <sup>(48)</sup>	Secuelas radiológicas.	Entre 110 y 267 días (media 196 días).	El patrón más frecuente fue el reticular con distribución anterior (85% de los pacientes), relacionado con la duración de la VM.
Angus (2001) <sup>(411)</sup>	Supervivencia.	Entre 6 y 12 meses.	56±4% a los 6 meses sin cambios a los 12 meses.
	Discapacidad neuropsicológica.		El 46% de los pacientes presentaban depresión, ansiedad o insomnio, el 21% discapacidad cognitiva.

(Continúa)

Primer autor (año)	Resultados.	Tiempo.	Principales resultados.
Nöbauer-Huhmann (2001) <sup>(412)</sup>	Función pulmonar.	Entre 6 y 10 meses.	Patrón restrictivo leve en el 33% de los pacientes y patrón obstructivo leve en el 33%.
	Secuelas radiológicas.		87% de los pacientes presentaban fibrosis pulmonar; las lesiones fueron más representativas en las regiones no dependientes.
Herridge (2003) <sup>(58)</sup>	Supervivencia.	3, 6 y 12 meses tras el alta de UCI.	Mortalidad al año: 11%.
	HRQL: SF-36.		Todos los dominios mejoraban de 3 <sup>er</sup> al 12 <sup>o</sup> mes, pero todos fueron inferiores a la población control.
	Función pulmonar.		Las medidas espirométricas se encontraban dentro del 80% de valor predicho.
	Secuelas radiológicas.		La Rx de tórax fue normal en el 80% de los pacientes, el 20% presentaron cambios mínimos.
Kim (2004) <sup>(408)</sup>	Función pulmonar.	6 meses.	Alteración de la DLCO en el 59% de los pacientes.
	Secuelas radiológicas.		La extensión de las lesiones pulmonares representaban 15 % de volumen pulmonar total; las alteraciones radiológicas fueron más extensas en el SDRA de origen pulmonar que en el SDRA de origen extrapulmonar.
Heyland (2005) <sup>(413)</sup>	HRQL: SF-36.	3, 6 y 12 meses.	Todos los dominios fueron inferiores a los de la población control con una mejoría en los 12 primeros meses en la función física. Las PFR se correlacionaron con la función física del SF-36 al año.
	Función pulmonar.		Leves alteraciones del FEV <sub>1</sub> en el 64% de los pacientes y de la CVF en el 49%, con estabilización en el tiempo.
Mikkelsen (2011) <sup>(373)</sup>	Discapacidad neuropsicológica.	12 meses tras el alta hospitalaria.	Discapacidad psiquiátrica: depresión en el 36% de los supervivientes, TEPT en el 39%, ansiedad en el 62%, discapacidad cognitiva en el 55%.
Masclans (2011) <sup>(406)</sup>	Función pulmonar.	6 meses.	Alteradas en el 67% de los pacientes, patrón restrictivo en el 58%; disminución de la DLCO leve-moderada.
	Capacidad de esfuerzo: 6MWT.		Distancia recorrida: 60-65% de la distancia predicha.
	Secuelas radiológicas.		La extensión de la lesión pulmonar fue inferior al 25% del volumen pulmonar total en las regiones no dependientes.
(Continúa)			

Primer autor (año)	Resultados.	Tiempo.	Principales resultados.
Chiumello (2012) <sup>(404)</sup>	Supervivencia.	12 meses.	Supervivencia al año: 40%.
	HRQL: SF-36.		Las puntuaciones de todos los dominios fueron similares a los de la población de referencia.
	Función pulmonar.		Dentro de valores normales o casi normales.
	Secuelas radiológicas.		El análisis cuantitativo del TAC fue idéntico al de sujetos sanos.
Luyt (2012) <sup>(334)</sup>	HRQL: SF-36.	12 meses tras el alta de UCI en pacientes con H1N1 influenza tratados con y sin ECMO.	Las puntuaciones de todos los dominios fueron inferiores a los de la población de referencia.
	Discapacidad neuropsicológica.		Ansiedad en el 50-56% de los pacientes, depresión en el 28% y TEPT en el 41-44%.
	Función pulmonar.		Cercana a la normalidad en ambos grupos; alteración de la DLCO en ambos grupos.
	Secuelas radiológicas.		Alteraciones menores en ambos grupos sin predominio anterior.
Wang (2014) <sup>(339)</sup>	Supervivencia.	12 meses.	Mortalidad al año: 41%, superior a la hospitalaria.
<b>Estudios que investigan los resultados a largo plazo entre el primer y segundo año tras el episodio agudo.</b>			
Davidson (1999) <sup>(405)</sup>	Supervivencia.	8-1.503 días (media 753 días).	El SDRA no aumenta el riesgo de muerte en pacientes con sepsis o trauma que sobreviven al alta hospitalaria.
Cooper (1999) <sup>(414)</sup>	Función pulmonar.	1-2 años.	Patrón obstructivo en 30% de los pacientes, patrón restrictivo en el 15%; alteración de la DLCO en el 50%. La VM protectora no mejoró los resultados de la función pulmonar.
Hopkins (2005) <sup>(363)</sup>	HRQL: SF-36.	1-2 años tras el alta hospitalaria.	Disminución de la puntuación en el SF-36 al año, con una mejoría en el dominio físico pero sin mejoría adicional a los 2 años. Las puntuaciones en los dominios de salud mental a los 2 años eran similares a los del alta hospitalaria.
	Discapacidad neuropsicológica.		Ansiedad en el 23% de los pacientes al año, en el 25% a los 2 años; alteraciones cognitivas en el 46% al año, en el 47% a los 2 años.
Cheung (2006) <sup>(10)</sup>	Supervivencia.	1-2 años.	Supervivencia a los 2 años: 85%.
	HRQL: SF-36.		Las puntuaciones de todos los dominios fueron inferiores a los de la población de referencia.
	Función pulmonar.		Sin cambios significativos entre el primer y segundo años, con los valores medidos en rango normal.
	6MWT.		Distancia recorrida a los 2 años inferior a la predicha.

(Continúa)

Primer autor (año)	Resultados.	Tiempo.	Principales resultados.
Deja (2006) <sup>(415)</sup>	HRQL: SF-36.	> 1 año tras el alta de UCI.	Las puntuaciones de todos los dominios fueron inferiores a los de la población de referencia.
	Discapacidad neuropsicológica.		29% de los pacientes en riesgo de TEPT y con mayor alteración en el dominio de salud mental del SF-36.
Linden (2009) <sup>(402)</sup>	HRQL: SGRQ.	≥ 1 año en pacientes con SDRA tratados con ECMO.	Reducción debida a problemas respiratorios subjetivos comparado con los valores de referencia.
	Función pulmonar.		Patrón obstructivo leve en el 43% de los pacientes; alteración de la DLCO en el 65%.
	Capacidad de ejercicio.		Por debajo de los valores normales en el 43% de los supervivientes.
	Secuelas radiológicas.		La extensión de las lesiones pulmonares fue inferior al 10% del volumen pulmonar total. El patrón reticular estaba presente en el 75% de los pacientes.
Ngai (2010) <sup>(416)</sup>	Función pulmonar.	3, 6, 12, 18 y 24 meses.	Alteraciones de la DLCO a los 2 años.
Schmidt (2013) <sup>(331)</sup>	Supervivencia.	11-28 meses (media 17 meses) tras el alta de UCI en pacientes con SDRA tratados con ECMO.	Supervivencia del 60%.
	HRQL: SF-36.		Los dominios físicos fueron menores a los valores de referencia y los psicológicos similares
	Discapacidad neuropsicológica.		Ansiedad en el 34% de los pacientes, depresión en el 25%, riesgo de TEPT en el 16%.
Estudios que investigan los resultados a largo plazo pasados 2 años del episodio agudo.			
Schelling (1998) <sup>(417)</sup>	HRQL: SF-36.	5 años tras el alta de UCI.	Reducción media del 21% en todos los dominios.
	Discapacidad neuropsicológica.		TEPT en el 28% de los supervivientes.
Schelling (2000) <sup>(401)</sup>	HRQL: SF-36.	5,5 años (media) tras el alta de UCI.	Reducción en todos los dominios: reducción del 25% de la funcionalidad física y rol físico, 17,5% de deterioro en la salud general
Kapfhammer (2004) <sup>(418)</sup>	Discapacidad neuropsicológica.	8 años (rango 3-13) tras el alta de UCI.	43,5% de los supervivientes tienen TEPT al alta hospitalaria. 24% a los 8 años; TEPT se asoció con el deterioro de la salud general, la funcionalidad social y la salud mental del SF-36.
(Continúa)			

(Continúa)

Primer autor (año)	Resultados.	Tiempo.	Principales resultados.
Herridge (2011) <sup>(364)</sup>	Supervivencia	1, 2, 3, 4 y 5 años tras el alta de UCI.	Supervivencia de 1 a 5 años: 86%, 85%, 90%, 82% y 86%.
	HRQL: SF-36.		Las puntuaciones de todos los dominios fueron inferiores a los de la población de referencia; correlación entre 6MWT y el dominio físico del SF-36.
	Función pulmonar.		PFR: normales a los 5 años; disminución de la DLCO.
	6MWT.		Discapacidad leve-moderada
	Secuelas radiológicas.		Cambios mínimos fibróticos en las zonas no dependientes del pulmón.
Khandelwal (2011) <sup>(419)</sup>	Supervivencia	3 años.	Supervivencia de los paciente tratados con terapias de rescate: 65% a los 3 años tras el alta hospitalaria comparado con la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento convencional.
Wilcox (2013) <sup>(367)</sup>	Función pulmonar.	5 años.	PFR: cercanas a la normalidad.; disminución de la DLCO.
	6MWT.		Discapacidad leve-moderada.
	Secuelas radiológicas.		La extensión de las lesiones pulmonares fue del 10% del volumen pulmonar total. El patrón reticular en las zonas no dependientes del pulmón fue el hallazgo más frecuente.

Se muestran una selección de estudios clínicos de la literatura de los últimos 20 años. Sus resultados principales se resumen de acuerdo con los ítems de interés investigados; los estudios se presentan de acuerdo al período de seguimiento.

*HRQL*: Calidad de vida relacionada con la salud. *SF-36*: cuestionario de la salud SF-36. *VM*: Ventilación mecánica. *Rx*: Radiografía. *DLCO*: Capacidad de difusión de CO. *FEV<sub>1</sub>*: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. *CVF*: Capacidad vital forzada. *ECMO*: Oxigenador de membrana extracorpóreo. *PFR*: Pruebas de función respiratoria. *TEPT*: Trastorno de estrés postraumático. *TAC*: Tomografía axial computerizada. *6MWT*: Prueba de la marcha de 6 minutos. *SGRQ*: Cuestionario respiratorio de Saint George.

## 5.2. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

En el estudio retrospectivo, identificamos 143 pacientes que habían sido ingresados en la UCI con el diagnóstico de SDRA durante un periodo de 6 años. La mortalidad intra-UCI fue del 24,47% y la intrahospitalaria fue del 26,47%. Estas tasas son inferiores al estudio más reciente realizado en España, que reporta una mortalidad del 42,7% y 47,8% respectivamente <sup>(64)</sup> y también inferiores a las recogidas en el estudio LUNG SAFE <sup>(75)</sup>, en el que la tasa de mortalidad intra-UCI es del 35,3% y la tasa de

mortalidad intrahospitalaria es del 40%. En los estudios realizados fuera de nuestro país en la última década, las tasas de mortalidad intra-UCI descritas se encuentran entre el 24% y el 41,1% <sup>(11; 334; 339; 402; 407)</sup>, entre las que se encuentra la de nuestro estudio. Es llamativa la mortalidad reportada por Masclans *et al* <sup>(406)</sup> en su estudio realizado en Barcelona (España) en el año 2011 en el que describen una tasa de mortalidad del 54.41%.

De los 105 pacientes que fueron dados de alta del hospital, el 20% (29 pacientes) había fallecido en el momento del reclutamiento que se realizó a los  $67 \pm 21$  meses del episodio agudo. Esta tasa es similar a la reportada por Herridge *et al* <sup>(364)</sup>, que en el seguimiento que realizan durante 5 años fallecen el 19% de los pacientes. En el estudio de Schelling *et al* <sup>(401)</sup> en el momento del reclutamiento 5,5 años desde el episodio agudo, el 14% de los pacientes que habían sido dados de alta vivos del hospital habían fallecido. Davidson *et al* <sup>(405)</sup> reportan una mortalidad tardía del 10% en los pacientes supervivientes a un SDRA en un periodo de seguimiento de 2 años. En el estudio realizado por Linden *et al* <sup>(402)</sup> en pacientes supervivientes a un SDRA tratados con oxigenador de membrana extracorpóreo (ECMO), encuentran que de los pacientes que habían sido dados de alta hospitalaria vivos habían fallecido el 12% entre el primer y el segundo año. Hopkins *et al* <sup>(363)</sup> en los 2 primeros años del episodio de SDRA reportan una mortalidad del 7% de los supervivientes a un SDRA. Parker *et al* <sup>(400)</sup> en el primer año tras el alta hospitalaria encuentran una tasa de mortalidad del 4%. Masclans *et al* <sup>(406)</sup> realizan su seguimiento en los 6 primeros meses tras el episodio agudo, periodo en el que fallecen el 5% de los supervivientes.

La tasa de mortalidad acumulada en nuestro estudio supone el 45% en 5 años. No podemos establecer con exactitud la mortalidad por años, debido a que de 6 pacientes desconocemos el momento del fallecimiento al haber sido comunicado telefónicamente por la familia sin más detalle. En los 23 pacientes restantes más de la mitad de los fallecimientos, el 52%, ocurren en los 2 primeros años tras el alta hospitalaria. La tasa de mortalidad acumulada que registra el grupo de Toronto a los 2



años del diagnóstico de SDRA es del 49% <sup>(10)</sup>. Wang *et al* <sup>(339)</sup> reportan una mortalidad acumulada en su estudio del 41% en el primer año tras alta hospitalaria y del 54% a los dos años del alta. Se ha sugerido que los pacientes supervivientes a un SDRA continúan presentando una tasa de mortalidad superior tras el alta de la UCI al compararlos con pacientes críticos con la misma severidad a su ingreso en la unidad medida con las escalas de gravedad habituales, que requieren ventilación mecánica pero no cumplen los criterios diagnósticos de SDRA <sup>(405)</sup>. Desafortunadamente no se suele conocer la causa de fallecimiento de los pacientes durante el seguimiento, por lo que no se ha podido establecer si este aumento en la mortalidad que presentan los supervivientes a un SDRA es debida a una disfunción del sistema respiratorio secundaria a la lesión pulmonar aguda o debida al fallo de órganos no respiratorios.

Identificamos 76 pacientes que cumplían los criterios de inclusión: haber sobrevivido durante más de 2 años a un episodio de SDRA definido según los criterios diagnósticos de la AECC <sup>(15)</sup> y haber sido ventilados con una estrategia protectora según el protocolo ARDS Network <sup>(8)</sup>. De ellos contactamos con 57 pacientes (el 75% de los posibles candidatos para el estudio), lo que supone una pérdida del 25% de la muestra, ya que a pesar de múltiples intentos no pudimos contactar con 19 pacientes. La tasa de pérdida de pacientes en los estudios de seguimiento a largo plazo es alta, aumentando a medida que se prolonga el tiempo entre el alta hospitalaria y la evaluación clínica. En el estudio realizado por Chiumello *et al* <sup>(404)</sup> a los 12 meses del episodio de SDRA, el número de enfermos perdidos en el seguimiento supone el 10%. En los 2 primeros años, Cheung *et al* <sup>(10)</sup> pierden en el seguimiento al 18% de los pacientes. Parker *et al* <sup>(400)</sup> presenta una pérdida únicamente del 8% de la muestra potencial de estudio a los 2 años. A los 5 años de seguimiento, Harridge *et al* <sup>(364)</sup> pierden el 27% de los pacientes. Schelling *et al* <sup>(401)</sup> realizan su estudio a los 5,5 años del diagnóstico de SDRA, habiendo perdido el 35% de los pacientes supervivientes. El único estudio realizado en España por Masclans *et al* <sup>(406)</sup> a los 6 meses de episodio de SDRA, reporta una pérdida del 23% de los pacientes.

Finalmente, nuestro estudio fue completado por 39 pacientes, lo que supone el 51% de los pacientes candidatos inicialmente. 7 pacientes habían cambiado de domicilio y residían fuera de la Comunidad de Madrid, 6 pacientes denegaron la inclusión en el estudio y 5 pacientes se excluyeron por mala situación basal. Nuestro porcentaje de pacientes estudiados con respecto a los pacientes elegibles es similar al de los estudios previos, que se encuentra entre el 38% y el 54% <sup>(367; 400; 401; 404; 406)</sup>, a excepción del grupo de Toronto, que consigue evaluar al 72% de los pacientes tanto a los 2 años de seguimiento <sup>(10)</sup> como a los 5 años <sup>(364)</sup>.

La edad media de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico del SDRA era de  $48 \pm 16$  años, similar a la encontrada en los estudios realizados en pacientes supervivientes a un SDRA, en los que la edad media reportada en el momento del diagnóstico es de entre 41 y 50 años <sup>(360; 364; 400; 401; 403; 406; 407)</sup>. No obstante, los estudios de incidencia realizados en los últimos años señalan una edad media superior de los pacientes con SDRA, situándola entre 58 y 61 años <sup>(64; 75)</sup>. El hecho de que los pacientes de nuestro estudio tengan una edad media inferior a la recogida en los estudios más recientes de incidencia del SDRA, apoya lo que encontramos en la literatura, dado que se ha correlacionado directamente la edad con la mortalidad, siendo además un factor predictivo independiente de mortalidad al año del alta hospitalaria <sup>(339)</sup>. No hay consenso en el límite de edad a partir del cual se produce un aumento de la mortalidad. De manera que hay estudios que reportan un aumento en la misma a partir de los 55, 65 ó 75 años <sup>(63; 71; 341)</sup>, mientras que en otros estudios se señala un aumento progresivo de la mortalidad por cada década <sup>(11; 62)</sup>.

En nuestra muestra de estudio existe un predominio del sexo masculino, al igual que en otros estudios en los que se describe que el 55-67% de los pacientes con SDRA son varones <sup>(62; 75; 364; 400; 402; 407)</sup>. Encontramos únicamente 2 estudios en los que se correlacionaba el sexo con la mortalidad, siendo en ambos la supervivencia superior en las mujeres. Uno de ellos es un estudio descriptivo llevado a cabo en India <sup>(59)</sup>, en el que lo autores plantean la posibilidad de que las hormonas femeninas esteroideas puedan

jugar un papel modulador en la respuesta inmunitaria asociada al SDRA. En el otro estudio, realizado en Atlanta (EEUU) <sup>(342)</sup>, el descenso en la mortalidad encontrado en el sexo femenino puede explicarse por el factor de riesgo para el desarrollo del SDRA. En la muestra femenina del estudio el desencadenante más frecuente del episodio de SDRA es el trauma torácico, con un menor predominio de sepsis. Diversos estudios han demostrado que la enfermedad traumatológica presenta mejor pronóstico que la infecciosa en lo referente a mortalidad <sup>(8; 341)</sup>.

Recogimos el hábito tabáquico entre nuestros enfermos, encontrando un 67% de fumadores, tasa superior a la de los estudios previos realizados en supervivientes a SDRA <sup>(364; 400; 401; 406; 407)</sup>, excepto en el estudio de Neff *et al* <sup>(403)</sup> en el que el porcentaje de fumadores es igual al nuestro.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la presencia de secuelas respiratorias a nivel morfológico, funcional y la capacidad de esfuerzo en los pacientes supervivientes a un SDRA. Por este motivo no excluimos a los enfermos con patología pulmonar ni cardíaca previa a diagnóstico de SDRA. Bien es verdad que los antecedentes de neumopatía y cardiopatía pueden interferir en los resultados del estudio, principalmente de las pruebas de función respiratoria y la capacidad de esfuerzo. Sin embargo, el 22% de los pacientes que desarrollan un SDRA tiene antecedentes de patología pulmonar y el 11% de patología cardíaca <sup>(75)</sup>, lo que representa un tercio de los pacientes ingresado por un SDRA. Consideramos que constituyen un subgrupo relevante de enfermos en los que también es necesario conocer su calidad de vida relacionada con la salud, su situación clínico-funcional y la presencia de alteraciones radiológicas tras el episodio agudo. En la literatura encontramos autores que establecen como criterio de exclusión el antecedente de EPOC <sup>(334; 406)</sup>, defendiendo que el objetivo de su estudio es conocer el impacto de las secuelas respiratorias tras un SDRA, mientras que en la mayoría de los estudios no constituye un criterio de exclusión <sup>(10; 364; 367; 400; 401; 402; 403; 407)</sup>, aunque en muchos de ellos no se especifica el porcentaje exacto de pacientes con antecedentes de enfermedad respiratoria o cardiológica previa. En nuestra muestra, el 26% de los

enfermos tenían antecedentes de enfermedad pulmonar y el 15% de patología cardíaca, tasas superiores a las de otros estudios, que reportan entre un 7-9% <sup>(364; 403)</sup> de pacientes con patología respiratoria previa al diagnóstico de SDRA <sup>(364; 403)</sup> y un 4% de cardiopatas <sup>(364)</sup>.

En nuestra muestra, el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo del SDRA fue la infección, presente en el 77% de los pacientes, siendo la distribución prácticamente similar entre la infección de origen pulmonar (en el 49% de los pacientes el desencadenante fue una neumonía) y la de origen extrapulmonar (en el 51 % restante es la sepsis el desencadenante del cuadro). Nuestros resultados son similares a los encontrados en la literatura, en la que se reporta también que la infección es el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo del SDRA, presente en el 71,8% - 79% de los casos. Sin embargo, en diversos estudios es mayor la tasa de infección primaria pulmonar frente a la sepsis de origen extrapulmonar, encontrándose entre el 32% y el 83% <sup>(62; 63; 64; 75; 360; 364; 400; 401)</sup>.

La severidad del SDRA se midió en nuestro estudio con la escala LIS <sup>(14)</sup>. Recogimos la puntuación en dicha escala al ingreso y la peor puntuación obtenida durante la evolución en UCI. La puntuación media fue de  $2,7 \pm 1$  al ingreso, similar a la encontrada en otros estudios, tanto estudios de incidencia de SDRA <sup>(62; 63; 64; 71)</sup>, como estudios de pacientes supervivientes a un SDRA <sup>(364; 401; 403; 406)</sup>. La peor puntuación obtenida durante el ingreso de nuestros pacientes fue de  $3 \pm 0,75$ . Para cuantificar la gravedad de la enfermedad crítica al ingreso en UCI, nos servimos de la escala APACHE II <sup>(385)</sup> y la escala SOFA <sup>(386)</sup>, siendo la puntuación media obtenida por nuestros enfermos de 18 y 9 respectivamente, encontrándose estas cifras en el rango de los valores descritos en los estudios realizados, tanto los estudios de incidencia <sup>(62; 63; 64; 71; 75; 60)</sup> como los estudios de pacientes supervivientes aun SDRA <sup>(364; 400; 401; 403; 406; 407)</sup>.

El 77% de nuestros enfermos desarrolló disfunción multiorgánica durante el ingreso en UCI, al igual que en otros estudios referidos en la literatura <sup>(62; 63; 246)</sup>. En nuestro estudio el fracaso hemodinámico fue el segundo fallo orgánico predominante tras el respiratorio, presente en el 74% de los enfermos, seguido del fracaso renal, que lo desarrollaron el 36% de los pacientes. El segundo fallo orgánico en frecuencia varía en función de los estudios. En el estudio ALIVE <sup>(62)</sup>, realizado en Europa, se recoge que el fracaso renal es el segundo fracaso de órgano más frecuente en los pacientes con SDRA, ocupando el fallo hemodinámico el tercer lugar. En otro estudio realizado en España por Villar *et al* <sup>(246)</sup>, encuentran que es el fracaso neurológico el segundo en frecuencia en la muestra estudiada, seguido del renal y situando el fracaso hemodinámico en cuarto lugar. Estas diferencias observadas pueden ser secundarias a las características de los enfermos estudiados, que vienen determinadas por el tipo de UCI; en el estudio ALIVE la mayoría de las UCIs son médicas, mientras que en el estudio español se trata de UCIs médico-quirúrgicas.

En cuanto a los días de ventilación mecánica, estancia en UCI y estancia hospitalaria, la media en nuestros enfermos fue de 20 días, 24 días y 47 días respectivamente, superior a la recogida en los estudio de incidencia LUNG SAFE <sup>(75)</sup> (8 días, 10 días y 17 días respectivamente) y el estudio de Rubenfeld *et al* <sup>(11)</sup> (5 días, 8 días y 14 días respectivamente), y similares a lo reportado en el estudio de incidencia de SDRA realizado en España <sup>(64)</sup>, en el que la media de días de ventilación mecánica fue de 17 días y la media de estancia en UCI y hospitalaria fueron 22 días y 35 días respectivamente. Si comparamos los resultados de nuestro estudio con los resultados de los estudios previos realizados en pacientes supervivientes, son similares a la mayoría de ellos, en los que la media de días de ventilación mecánica se encuentra entre 24 y 30 días <sup>(364; 401; 403; 406)</sup>, con una estancia media en UCI de entre 26 y 36 días <sup>(364; 403; 406)</sup> y una estancia hospitalaria de 48 días <sup>(364)</sup>. Únicamente en la población de estudio de Parker *et al* <sup>(400)</sup> y Heyland *et al* <sup>(407)</sup> los días de soporte respiratorio invasivo fueron inferiores, situándose entre 10 y 15 días respectivamente, con una estancia media en UCI y hospitalaria también inferiores, de entre 14-22 días y 22-35 días respectivamente.

### 5.3. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

La calidad de vida relacionada con la salud es una importante medición centrada en el paciente, que nos permite valorar su recuperación tras una enfermedad crítica, valorando las secuelas en la funcionalidad física, social, emocional y neurocognitiva. Son las encuestas clínicas las que se han visto que guardan mejor relación con el grado de discapacidad, por lo que fueron las empleadas en nuestro estudio<sup>(388)</sup>.

La escala más comúnmente utilizada para evaluar la HQRL es el cuestionario SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-items, Short Form Health Survey* <sup>(420)</sup>). Es una encuesta de salud general que valora a través de 8 ítems la salud física (la funcionalidad física, el rol físico o las limitaciones secundarias a problemas físicos, el dolor corporal y la percepción general de la salud) y la salud mental (funcionalidad social, la salud mental, el rol mental o limitaciones secundarias a problemas emocionales y la vitalidad). La puntuación se encuentra entre un rango de 0 a 100, siendo mejor la HQRL cuanto mayor es la puntuación obtenida en la escala.

En nuestro estudio utilizamos el cuestionario respiratorio de *Saint George*. Los motivos de elección del SGRQ frente a otras escalas de valoración de la calidad de vida son varios. En primer lugar se trata de un cuestionario específico para pacientes con enfermedad respiratoria, y por lo tanto, los ítems contenidos en los tres dominios están diseñados para cubrir la frecuencia y severidad de los síntomas secundarios a la enfermedad respiratoria, la limitación de la actividad de la vida diaria debido a la disnea y las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social secundarios a los problemas pulmonares. De esta manera intentamos minimizar el impacto que podían tener otros síntomas, alteraciones psicológicas y limitaciones en las actividades cotidianas, que no eran enteramente achacables a la enfermedad pulmonar per sé, con el fin de evaluar concretamente el impacto de las secuelas respiratorias secundarias a un episodio de

SDRA. En segundo lugar, es un cuestionario sencillo de cumplimentar, reproducible y que cuenta con una versión validada en español<sup>(389; 390)</sup>. Por último señalar que existen altas correlaciones entre el SGRQ y el cuestionario SF-36<sup>(421)</sup>. El grupo de estudio de Toronto (Toronto ARDS Outcomes Study Group)<sup>(422)</sup> en el año 2002 compara la puntuación obtenida en su muestra mediante el SF-36 y el SGRQ en distintos momentos evolutivos del seguimiento de los pacientes. Encuentran correlación entre la mejoría obtenida en la puntuación del SGRQ y la mejoría observada en los dominios físicos del SF-36, principalmente en la funcionalidad física y las limitaciones secundarias a problemas físicos. Heyland *et al*<sup>(407)</sup>, encuentra una fuerte correlación entre las puntuaciones obtenidas por sus enfermos en el SF36 y el SGRQ.

La puntuación obtenida por nuestros enfermos en el cuestionario respiratorio de *Saint George* fue significativamente mayor, en todos los dominios y en la puntuación total, con respecto a los valores de la población de referencia y los valores de referencia ajustados por edad y sexo<sup>(390)</sup>. Esto indica un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud debido a problemas respiratorios en los pacientes supervivientes a un SDRA en la evaluación a largo plazo. Al comparar nuestros resultados con los estudios previos en los que se ha utilizado el SGRQ para evaluar la calidad de vida, la puntuación de nuestros enfermos fue menor a la reportada. Esto sugiere que, pasados los 2 primeros años del episodio agudo, aún se puede esperar una mejoría en la calidad de vida aunque sin alcanzar los valores esperados según los referidos por la población de referencia. (Figura 21)

En los estudios realizados para evaluar la calidad de vida tras un episodio de SDRA utilizando la encuesta SF-36, se encuentra una reducción significativa en la calidad de vida al ser comparadas las puntuaciones obtenidas por los supervivientes con la población de referencia, con peores resultados en el los dominios físicos que en los dominios mentales<sup>(58; 360; 363; 401)</sup>. Al año del episodio agudo, el grupo de estudio de Toronto<sup>(58)</sup>, demostró una mejora en las puntuaciones de todos dominios del SF-36, a excepción del rol emocional. La mejoría obtenida en los dominios físicos fue mayor que

la obtenida en los mentales, pero con puntuaciones menores a las esperadas según la población de referencia. A los 5 años del alta de UCI los supervivientes continúan mostrando un deterioro de la calidad de vida medida por la SF-36, con peores puntuaciones en los dominios físicos que se mantienen por debajo de los valores de referencia a pesar de la mejoría inicial observada en el primer año tras el episodio de SDRA<sup>(364; 401)</sup>.

En su estudio, Davidson *et al*<sup>(360)</sup> analizan la calidad de vida de los pacientes supervivientes a un SDRA a los 24 meses del episodio mediante el SF-36 y el SGRQ. Comparan los resultados obtenidos con los valores de referencia de la población general y con un grupo control de enfermos supervivientes a la enfermedad crítica con las mismas características clínicas y demográficas pero sin desarrollo de SDRA. Al comparar las puntuaciones obtenidas con los valores de referencias, estas son peores en todos los dominios de ambas escalas. Además, al comparar a los enfermos supervivientes a un SDRA con el grupo control, encuentran una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de 7 de los 8 dominios de la escala general y un aumento, también significativo, en las puntuaciones de los 3 dominios de la escala específica de patología pulmonar. Las mayores diferencias las encuentran en los dominios actividad y síntomas del SGRQ, siendo menores las diferencias encontradas en el dominio impacto. Al tratarse de enfermos sin diferencias en las variables demográficas ni clínicas, con el mismo tipo y número de comorbilidades y similares características del episodio agudo, estos hallazgos sugieren que la reducción en la HRQL de los enfermos que sobreviven a un SDRA, está relacionada con el episodio agudo y las secuelas de él derivadas. Con los resultados obtenidos sugieren que el mayor impacto que presenta el SDRA en los supervivientes es en la funcionalidad física y en las limitaciones y síntomas respiratorios. Sugieren además que el SGRQ es más sensible que las escalas generales para detectar los cambios en la calidad de vida secundarios a la enfermedad pulmonar tras el episodio agudo.

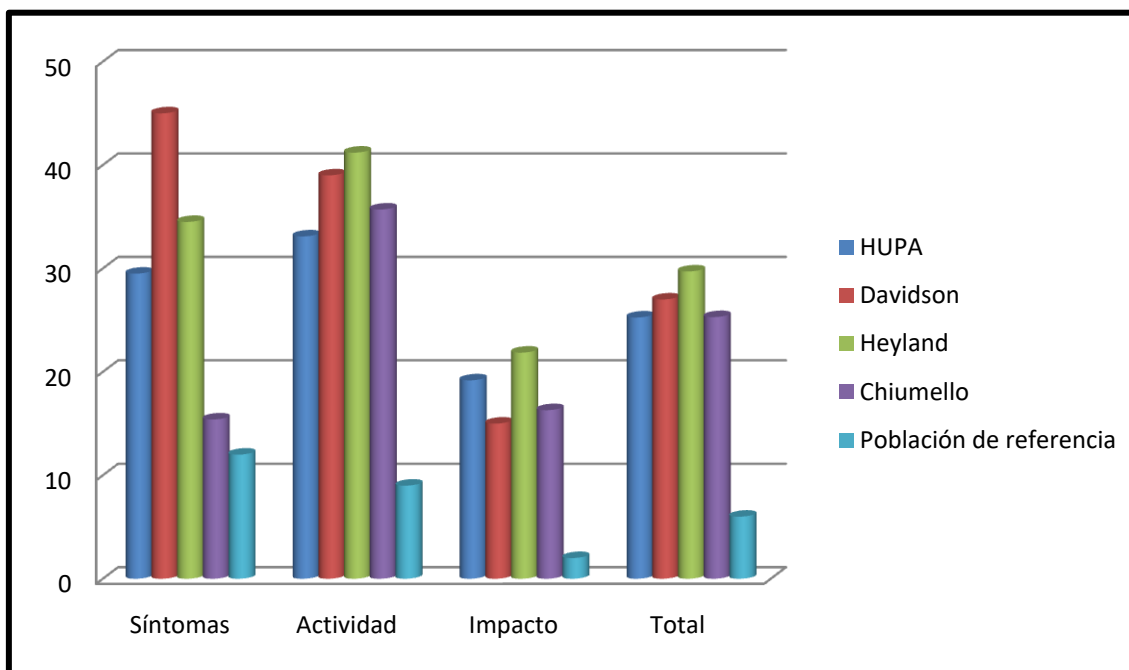


Heyland *et al* <sup>(407)</sup>, realiza la evaluación a los 3, 6 y 12 meses del diagnóstico de SDRA midiendo la calidad de vida mediante el SGRQ y el SF-36 y evaluando la función pulmonar con la realización de una espirometría simple. Encuentran una reducción en la HRQL de los pacientes supervivientes, con peores puntuaciones en ambas escalas. Aunque la puntuación mejora a lo largo del año que dura el estudio, especialmente en los 6 primeros meses, continúa siendo inferior a la esperada según los valores de referencia. Reportan peor calidad de vida en las mujeres medida por ambas escalas, a diferencia de nuestro estudio, en el que no encontramos diferencias al comparar las puntuaciones ajustadas por sexo. También encuentran valores inferiores a los normales tanto en la CVF como en el FEV<sub>1</sub> y una relación mayor entre las alteraciones espirométricas y los dominios de la escala SF-36 que con la puntuación de SGRQ. Concluyen que los pacientes supervivientes a un SDRA presentan secuelas a largo plazo relacionadas con la disfunción pulmonar secundaria al daño pulmonar agudo y que debe haber variables biológicas o fisiológicas diferentes a las medidas por espirometría simple para explicar la valoración subjetiva de los síntomas respiratorios que refieren los pacientes.

En su estudio, Linden *et al* <sup>(402)</sup> evalúan la presencia de secuelas funcionales, morfológicas y la calidad de vida de los supervivientes a un SDRA tratados con ECMO, tras 2 años del episodio agudo. Encuentran un deterioro en la calidad de vida de sus pacientes, con puntuaciones ligeramente menores a las reportadas en los 2 estudios previos, en los que los enfermos fueron tratados de manera convencional (Davidson *et al* <sup>(360)</sup> y Heyland *et al* <sup>(407)</sup>), pero no especifican el valor exacto de las mismas. Observan en el grupo de pacientes de mayor edad peores puntuaciones, achacando este hallazgo al retraso en la recuperación de los pacientes más añosos. En nuestro estudio, al comparar las puntuaciones de los enfermos ajustadas por la edad, no encontramos diferencias entre los 3 rangos de edades establecidos (de 39 a 49 años, de 50 a 59 años y de 60 a 69 años), siendo en todos ellos las puntuaciones menores a las de la población de referencia. Esto puede sugerir que la recuperación inicial en los pacientes de menor edad es más rápida, con una mayor mejoría en el primer año tras el episodio agudo pero

con estabilización posterior o discreta mejoría, mientras que en los pacientes de mayor edad la recuperación es más lenta pero más prolongada en el tiempo. En cualquiera de los casos, tras 5 años del episodio agudo en nuestra muestra no se alcanzó los valores normales de la población de referencia en ninguno de los rangos de edad estudiados.

Chiumello *et al* <sup>(404)</sup> evalúan a los pacientes supervivientes a un SDRA al año del episodio comparando aquellos que han recibido ventilación en pronó con los que han sido ventilados en supino. Utilizan el SGRQ y el SF-36 para analizar la calidad de vida. Encuentran que los valores del SF-36 se hallan dentro de los rangos de referencia. Por el contrario, las puntuaciones en los dominios actividad e impacto del SGRQ son mayores a la puntuación esperada, indicando este hecho que los enfermos perciben una reducción de sus actividades de la vida diaria y un impacto en su funcionalidad social y emocional por problemas respiratorios. Este hallazgo revela que el SGRQ es más sensible que la encuesta SF-36 para detectar la reducción en la calidad de vida secundaria a sintomatología respiratoria y el impacto que esta tiene en su vida. Los autores concluyen que, aunque tanto las pruebas funcionales de sus enfermos como la puntuación de la escala SF-36 son normales, refieren sintomatología respiratoria con impacto deletéreo en su vida, lo que sugiere que la percepción subjetiva de los pacientes no se relaciona únicamente con medidas fisiológicas.

**Figura 21. Resultados del SGRQ: Comparativa con estudios previos.**

Davidson *et al* <sup>(360)</sup>, 1999; evaluación a los 24 meses. Heyland *et al* <sup>(407)</sup>, 2005; evaluación a los 12 meses. Chiumello *et al* <sup>(404)</sup>, 2012; evaluación a los 12 meses. Valores de referencia validados para la población española <sup>(390)</sup>.

HUPA: Hospital Príncipe de Asturias, resultados de nuestro estudio.

En el meta-análisis sobre la calidad de vida tras un episodio de SDRA, Dowdy *et al* <sup>(361)</sup> concluyen que es imposible diferenciar si el descenso en la calidad de vida que refieren los pacientes supervivientes a un SDRA es secundario a las comorbilidades previas al episodio agudo o si es debido a los propios efectos del SDRA, puesto que en los estudios publicados no se tiene una evaluación basal de la calidad de vida de los enfermos. En segundo lugar señalan que la mayor recuperación en la HRQL de los pacientes supervivientes a un SDRA ocurre en los 6 primeros meses tras el alta hospitalaria. Se desconoce el grado de mejora real y clínicamente significativa pasado este tiempo, puesto que es escasa la evidencia existente pasados los 2 primeros años del episodio agudo. En tercer lugar concluyen que los pacientes supervivientes a un SDRA presentan un importante y persistente deterioro en la calidad de vida relacionada con la

salud comparado con la población general. No obstante tenemos que puntualizar que tanto en nuestro estudio como en otros <sup>(58; 334; 360; 364; 401; 402; 404; 407)</sup>, la afectación de calidad de vida se observa tanto en pacientes con comorbilidades previas como sin ellas, y, si bien no tenemos una puntuación en un test de calidad de vida antes del episodio de SDRA, si el estado de salud previo referido era bueno y sin limitación, podemos suponer que el deterioro en las puntuaciones de calidad de vida posteriores al SDRA se deben probablemente al episodio agudo. Nuestro trabajo además aporta información sobre las secuelas existentes más allá de los 2 años, por lo que presumiblemente estas secuelas entendemos que pueden ser permanentes o al menos poco reversibles.

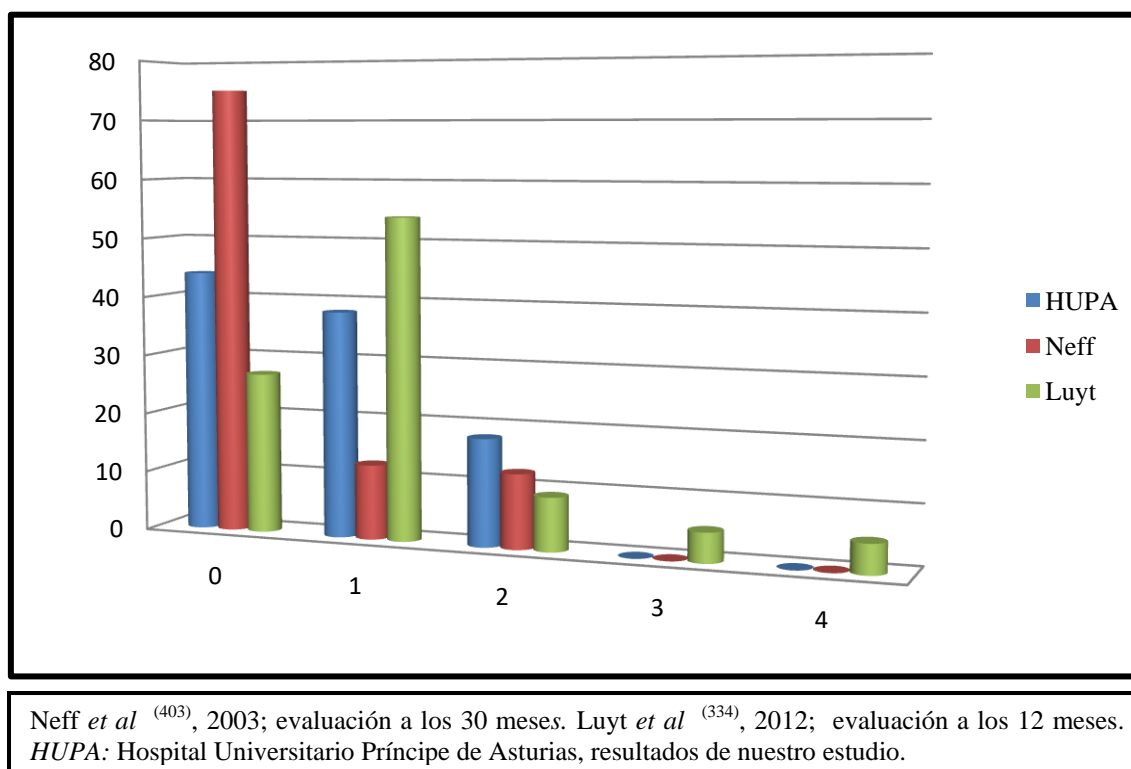
La escala de disnea mMRC <sup>(382)</sup> se relaciona mejor con la calidad de vida que las variables de función pulmonar, de hecho la percepción de disnea puede ser muy desigual entre pacientes con similar grado de obstrucción. Es muy sencilla de realizar, práctica y guarda relación con las tareas cotidianas. Tiene como limitación que sólo se centra en una dimensión de la tarea, que es la magnitud.

En nuestro estudio, el 44% de los pacientes no refirieron disnea, por lo que la puntuación obtenida en la escala fue de 0. El 38% de los pacientes calificó su disnea como de grado leve, con una puntuación de 1, y el 18% presentaban un grado moderado de disnea, con una puntuación de 2. Ningún paciente refirió un grado de disnea grave o muy grave. Esto refleja el deterioro que refieren los enfermos en su capacidad física tras un episodio de SDRA, presentando limitación en determinadas actividades secundariamente a la aparición de disnea, como es el caminar deprisa en llano o en pendientes ligeras en los pacientes cuya puntuación en la escala fue de 1, o tener que reducir el ritmo de la caminata o necesidad de descansar si mantienen su propio paso en los pacientes cuya puntuación en la escala fue de 2. (Figura 22)

Hay 2 estudios en la literatura que utilizan la escala de disnea mMRC. En el primero de ellos, Neff *et al* <sup>(403)</sup> encuentran que el 75% de sus pacientes no refieren

disnea, el 12,5% refieren disnea leve y otro 12,5% disnea moderada. Al igual que en nuestro estudio, ningún paciente refería disnea grave o muy grave. Sin embargo, Luyt *et al* <sup>(334)</sup> reportan peores puntuaciones en la escala de disnea mMRC. Estudian pacientes que han sido tratados con asistencia extracorpórea pulmonar durante el episodio de SDRA secundario al virus *Influenza A* (H1N1). El 27% de sus enfermos no refieren disnea, el 54% refieren disnea leve, el 9% disnea moderada, el 5% disnea grave y el restante 5% disnea muy grave. El hecho de que las puntuaciones sean peores a las reportadas en el estudio previo y a las encontradas en nuestro estudio, puede guardar relación con el tiempo transcurrido entre el episodio agudo y la evaluación. En nuestro estudio transcurren 67 meses desde el episodio de SDRA y la evaluación. En el caso de Neff *et al* <sup>(403)</sup>, el tiempo medio transcurrido desde el alta de UCI y el seguimiento es de 30 meses. Luyt *et al* <sup>(334)</sup> realizan su evaluación a los 12 meses del episodio agudo. Por tanto puede existir una recuperación más allá del primer año del episodio de SDRA. Desconocemos si el tipo de tratamiento coadyuvante empleado juega algún papel, puesto que la evidencia en cuanto a la calidad de vida en pacientes tratados con sistemas de oxigenación extracorpóreos en la fase aguda de un SDRA, son escasos.

**Figura 22. Resultados de la escala de disnea mMRC: Comparativa con estudios previos.**



#### 5.4. ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO.

El test de la marcha de 6 minutos es una medida práctica y clínicamente significativa de la capacidad de esfuerzo. Evalúa la respuesta global e integrada de todos los sistemas involucrados durante el ejercicio físico, lo que incluye el aparato respiratorio, cardiovascular, las unidades neuromusculares y el metabolismo muscular. No proporciona información específica del funcionamiento de cada uno de los diferentes órganos y sistemas implicados durante la actividad física ni de los mecanismos de la limitación al ejercicio.

En nuestro estudio, la distancia media recorrida por los enfermos fue de 460,5 metros, lo que representa el 89% de la distancia estimada por las ecuaciones de

referencia de *Enright y Sherill* <sup>(392)</sup>, encontrándose por tanto dentro del rango de la normalidad. No obstante, el 32% de los pacientes recorrió una distancia inferior al 80% de la predicha, de los cuales el 54,5% eran no fumadores. La SpO<sub>2</sub> basal media fue de 95%, siendo la SpO<sub>2</sub> tras el ejercicio de 94%. Adicionalmente es reseñable que un paciente sano previamente al episodio de SDRA pero fumador, no pudo completar la prueba de la marcha por presentar una caída en la SpO<sub>2</sub> por debajo del 85% a los 2 minutos del inicio del test. Nuestros resultados sugieren que pasados 5 años del episodio agudo los pacientes supervivientes a un SDRA presentan globalmente una buena capacidad para el ejercicio, aunque un porcentaje de enfermos, el 32%, experimentan una limitación residual al esfuerzo y que este efecto es independiente del hábito tabáquico. Lo que no podemos determinar es si este deterioro observado en la capacidad de esfuerzo se debe a disnea o a debilidad muscular, siendo probablemente multifactorial. (Figura 23).

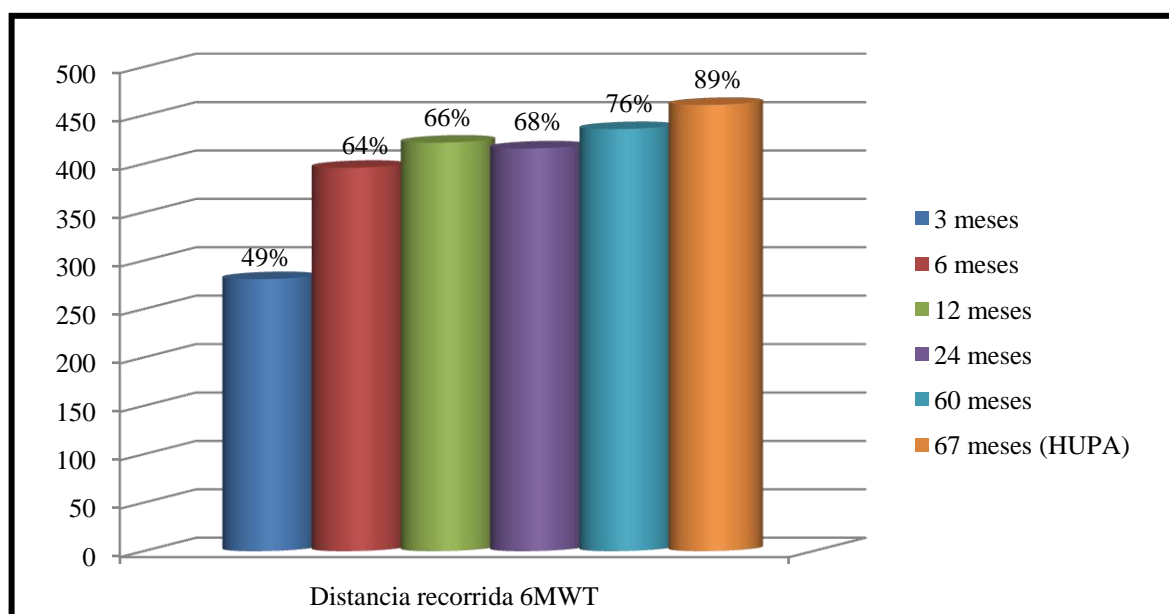
Nuestros resultados son acordes a lo encontrado en la literatura. En la serie de estudios publicados por el grupo de Toronto <sup>(10; 58; 364)</sup>, *Herridge et al* encuentran una mejoría progresiva en la distancia recorrida por los pacientes durante el seguimiento, siendo especialmente significativa en el primer año tras el episodio de SDRA. A los 3 meses del alta hospitalaria reportan que la distancia recorrida fue del 49% del valor predicho, mejorando hasta alcanzar el 68% al año y el 76% a los 5 años. El porcentaje de enfermos en los que la SpO<sub>2</sub> cayó por debajo del 88% mientras realizaban el ejercicio, se mantuvo entre el 9 y el 15% durante el seguimiento. A pesar de esta mejoría inicial observada el primer año, los pacientes presentan una disminución leve en la capacidad de ejercicio a los 5 años del episodio agudo, puesto que la distancia que son capaces de recorrer durante el test de la marcha de 6 minutos continúa estando discretamente por debajo del valor esperado según los valores de referencia.

*Chiumello et al* <sup>(404)</sup> realizan el seguimiento de los enfermos supervivientes a un SDRA comparando la ventilación en prono frente a la ventilación en supino a los 12 meses del episodio agudo. La distancia recorrida por sus pacientes fue del 71% del valor

predicho en el grupo ventilado en posición prono y del 73 % en los pacientes ventilados convencionalmente, lo que representa casi un 10% menos de la distancia esperada en ambos grupos.

Masclans *et al* <sup>(406)</sup>, analizan la distancia recorrida por los pacientes supervivientes a un SDRA a los 6 meses del episodio agudo, siendo del 60-65% del valor predicho, con un SpO<sub>2</sub> basal media de 96% y una SpO<sub>2</sub> tras el ejercicio de 93%. Esto supone una disminución moderada en la tolerancia al esfuerzo, en los 6 primeros meses tras un episodio de SDRA.

**Figura 23. Resultados del test de la marcha en pacientes supervivientes a un SDRA: Comparativa con estudios previos.**



La distancia recorrida en la prueba de la caminata se expresa en metros. Encima de las barras aparece el porcentaje que supone con respecto al valor predicho.

Los resultados a los 3, 6, 12, 24 y 60 meses se han tomado de los trabajos de *Herridge* <sup>(58; 364)</sup> (grupo de Toronto).

*HUPA*: Hospital Universitario Príncipe de Asturias, resultados de nuestro estudio. *6MWT*: Prueba de la marcha de 6 minutos.



Hay estudios que valoran la capacidad de esfuerzo mediante ergometría<sup>(334; 401; 402; 403)</sup>, con unos resultados acordes a lo expuesto. Se reporta una disminución en la capacidad de ejercicio, con valores alcanzados en el límite bajo de la normalidad y una alteración en la difusión de gases durante el ejercicio que afecta a menos del 10% de los enfermos. Estas alteraciones se mantienen pasados los 5 años del episodio agudo<sup>(400; 402)</sup>.

### **5.5. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA.**

En nuestros enfermos, para valorar la capacidad funcional pulmonar realizamos una espirometría forzada, pletismografía, que nos permitió determinar además de los volúmenes estáticos, y determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por respiración única.

En nuestra población de estudio la tasa de fumadores era del 67%, lo cual puede influir en los resultados de las pruebas funcionales. Hay estudios que demuestran que el hábito tabáquico no tiene valor predictivo en las secuelas pulmonares encontradas en los supervivientes a un SDRA<sup>(401; 403; 423; 424)</sup>.

El 12% de nuestros pacientes no presentaron alteraciones en la exploración funcional completa, 2 de ellos fumadores y 2 de ellos no fumadores.

Los valores medios de la CVF, FEV<sub>1</sub>, relación FEV<sub>1</sub>%/CVF y CPT se encontraban dentro del 80% del valor predicho y por lo tanto en el límite bajo del rango de la normalidad a los 67 meses del episodio agudo. La espirometría no presentó alteraciones en el 76% de nuestros pacientes. Encontramos un patrón obstructivo leve-moderado en el 15% de la muestra estudiada, lo que supone 5 pacientes. Únicamente 1 paciente presentó un patrón restrictivo. En el 6% de nuestros pacientes, 2 pacientes, encontramos un patrón mixto. Cabe destacar que todos los pacientes que presentan

alteraciones en la espirometría eran fumadores. Podemos concluir por tanto, que la recuperación de la función pulmonar a largo plazo en los pacientes supervivientes a un SDRA es buena.

El grupo de Toronto estudia la función pulmonar de los pacientes supervivientes a un SDRA durante un periodo de 5 años, realizando una evaluación a los 3, 6 y 12 meses del episodio agudo y posteriormente de manera anual. A los 3 meses del episodio<sup>(58)</sup> encuentran que los valores medios de los volúmenes pulmonares y de las medidas espirométricas se hallan por debajo del 80% del valor predicho. A los 6 meses todos los valores, tanto de los volúmenes pulmonares como de las medidas espirométricas, mejoraban, situándose su valor medio en el límite bajo de la normalidad. En los meses posteriores observaron que la mejoría era mínima, permaneciendo estable hasta 5 años después del episodio agudo<sup>(58; 364)</sup>. Concluyen por tanto que la función pulmonar se incrementa sustancialmente en los 6 primeros meses tras el episodio agudo, alcanzando valores prácticamente normales a los 6-12 meses del alta de UCI, tras lo cual permanece estable. Otros autores, que realizan su evaluación entre el primer y el segundo año del episodio agudo, también encuentran que los valores medios de función pulmonar se encuentran en rango de la normalidad, aunque en el límite bajo<sup>(334; 362; 402; 404; 408)</sup>. Por tanto, nuestros resultados son concordantes con la literatura existente (Figura 24).

El porcentaje de enfermos que en nuestra muestra presentaba patrones ventilatorios obstructivos y/o restrictivos fue inferior al reportado en los estudios previos. En la mayor parte de ellos, realizados en los 2 primeros años tras un episodio de SDRA, los pacientes presentan trastornos obstructivos y restrictivos residuales en general de carácter leve. El rango en el que estas alteraciones están descritas varía enormemente, reportándose que entre el 6% y el 43% de los pacientes presentan un patrón obstructivo, y entre el 15 y el 58% un patrón restrictivo<sup>(58; 334; 362; 402; 403; 406; 408)</sup>. Ante este hallazgo podemos sugerir que, pasados los 2 primeros años, aún podemos esperar cierta recuperación de la función pulmonar. También es posible que el bajo porcentaje de pacientes con patrón restrictivo que observamos en nuestro estudio con

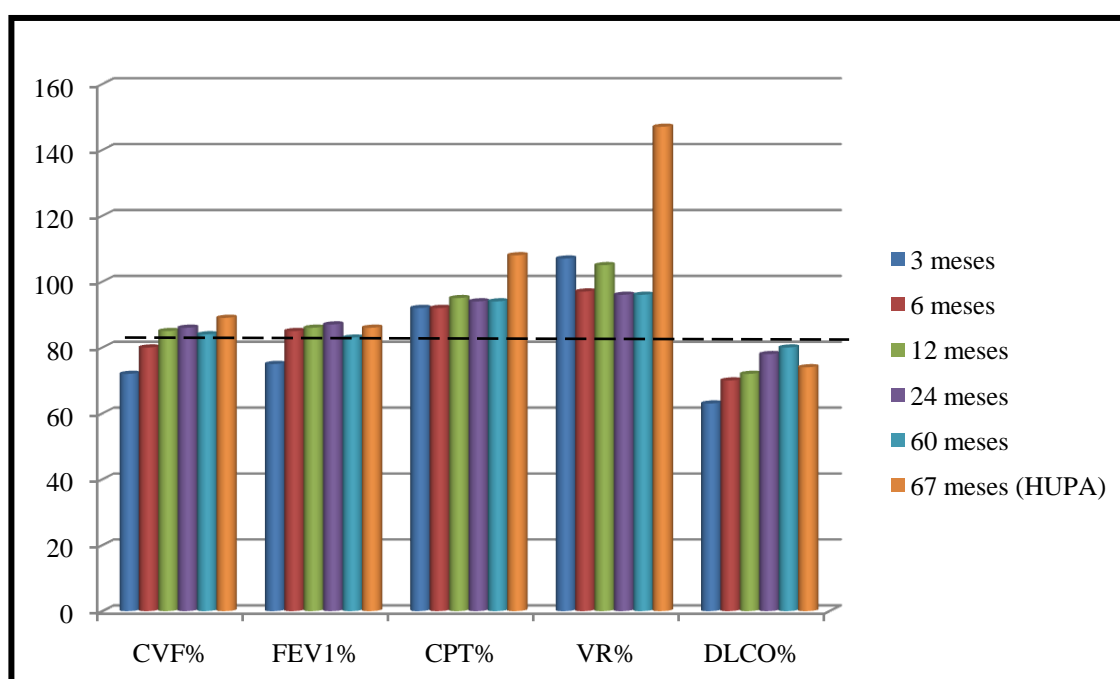
respecto a los resultados de los estudios previos esté en relación con la recuperación de la debilidad muscular, ya que se cree que la presencia de restricción al flujo aéreo tras un episodio de SDRA es multifactorial, debida en parte a la lesión fibrótica residual al cuadro de SDRA y en parte a la debilidad de la musculatura respiratoria. El hecho de que todos los enfermos con un patrón obstructivo en nuestro estudio fuesen fumadores, uno de los cuales además tenía un diagnóstico previo de EPOC, nos impide establecer una relación de causalidad entre la obstrucción al flujo aéreo a largo plazo y el episodio de SDRA.

Un hallazgo muy interesante de nuestro trabajo es que la mayoría de los pacientes, el 79%, presentan atrapamiento aéreo que se mantiene en el grupo de los no fumadores. No hay apenas trabajos que mencionen este hecho ya que en muchos únicamente se incluye la espirometría en la valoración funcional. Schelling *et al* <sup>(401)</sup> en su serie encuentran que el 22% de los pacientes presentan atrapamiento aéreo a los 5,5 años del episodio agudo. Linden *et al* <sup>(402)</sup> estudian la presencia de secuelas en pacientes supervivientes a un SDRA tratados con ECMO. En la radioespirometría que realizan a sus enfermos encuentran un tiempo de lavado prolongado del radioisótopo en el 100% de los pacientes, lo que sugiere atrapamiento aéreo en las vías pequeñas periféricas. El número de pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo en su serie es mayor, el 43% de los pacientes presentan un patrón obstructivo mientras que el 14% presentan un patrón restrictivo. Creemos, al igual que otros autores, que el atrapamiento aéreo refleja la afectación residual de las pequeñas vías aéreas periféricas, siendo una de las causas que origina síntomas pulmonares inespecíficos a largo plazo y disminución de la capacidad de esfuerzo <sup>(16)</sup>.

La capacidad de difusión del CO es la alteración encontrada con más frecuencia en los pacientes que sobreviven a un episodio de SDRA. Durante el primer año tras el episodio agudo, cabe esperar cierta mejoría. En los primeros meses tras el SDRA, su valor medio se encuentra en el 62-65% del valor de referencia <sup>(58; 406)</sup>, mientras que al año es esperable que su valor se sitúe en el 72-77% del valor predicho <sup>(58)</sup>. Tras esta

mejoría inicial, su valor permanece casi constante, manteniéndose en el límite bajo o discretamente por debajo del rango de la normalidad <sup>(364)</sup>. En nuestro trabajo, el 61 % de los pacientes presentaban alteración de la DLCO, siendo el valor medio de la muestra total del estudio del 74,25% del valor predicho, lo que supone una disminución leve de la DLCO en nuestros pacientes. Los datos de nuestro estudio son similares a lo reportado en trabajos anteriores, en los que entre el 60% y el 80% de los enfermos presentan alteración en la DLCO <sup>(58; 334; 362; 364; 401; 402; 408)</sup>. Esta alteración persistente en la transferencia de gases descrita en los supervivientes a un SDRA se postula que es secundaria a la injuria a nivel capilar, que promueve el engrosamiento de la interfaz alveolo-capilar, la fibrosis pulmonar y el remodelamiento de la vasculatura pulmonar <sup>(404)</sup>.

**Figura 24. Resultado de las pruebas de función respiratoria en pacientes supervivientes a un SDRA: Comparativa con estudios previos.**



Los resultados de las pruebas de función respiratoria se expresan en porcentaje con respecto al valor predicho. La línea discontinua señala el 80% del valor predicho, que representa el límite bajo de la normalidad. Los resultados a los 3, 6, 12, 24 y 60 meses se han tomado de los trabajos de *Herridge* <sup>(58; 364)</sup> (grupo de Toronto).

*HUPA*: Hospital Universitario Príncipe de Asturias, resultados de nuestro estudio. *CVF*: Capacidad vital forzada. *FEV<sub>1</sub>*: volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> segundo. *CPT*: Capacidad pulmonar total. *VR*: Volumen residual. *DLCO*: Capacidad de difusión de CO.

## 5.6. ANÁLISIS DE LAS SECUELAS MORFOLÓGICAS.

Con el fin de valorar la morfología pulmonar de los supervivientes a un SDRA pasados 5 años del episodio agudo, realizamos un TAC torácico de alta resolución a nuestros pacientes. El 78% de ellos presentaban alteraciones radiológicas, similar a los estudios previos, en los que el 75-76% de los pacientes muestran alteraciones en el parénquima pulmonar<sup>(364; 370; 402; 406)</sup>.

Se describieron 4 patrones radiológicos: opacificación en vidrio deslustrado, patrón reticular, consolidación parenquimatosa y disminución de la atenuación<sup>(49)</sup>. La opacificación en vidrio deslustrado representa una fibrosis interlobular fina que está por debajo de los límites de resolución de TAC; el patrón reticular se relaciona con una fibrosis pulmonar progresiva y la consolidación parenquimatosa representa un infiltrado alveolar o una atelectasia por compresión. Los patrones radiológicos más frecuentes y ampliamente distribuidos en nuestros pacientes fueron el patrón reticular con distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar y la opacificación en vidrio deslustrado, solos o asociados a otros de los patrones radiológicos descritos. En los estudios previos en los que se ha utilizado el TAC torácico para valorar la presencia de secuelas en los pacientes supervivientes a un SDRA, también son la opacificación en vidrio deslustrado y el patrón reticular los patrones más prevalentes<sup>(334; 364; 402; 406; 367; 408; 412)</sup>.

En cuanto a la distribución de las alteraciones radiológicas no hubo predominio en la localización ventral frente a la dorsal en nuestros enfermos. Este hallazgo difiere de a lo reportado por algunos autores<sup>(48; 367; 412)</sup>.

En el primer estudio publicado sobre los cambios observados en la morfología pulmonar tras la resolución de un episodio de SDRA, Desai *et al*<sup>(48)</sup> encuentran a los 5 meses del episodio agudo que el 85% de los pacientes presentaban un patrón reticular mayoritariamente en las zonas no dependientes del pulmón. Estos hallazgos fueron

confirmados por Nöbauer-Hehmann *et al* <sup>(412)</sup>, quienes realizan un estudio en supervivientes a un SDRA secundario a un politraumatismo a los 6-10 meses del episodio agudo. La alteración radiológica que hallaron de manera predominante fue el patrón reticular en las zonas anteriores del pulmón. Wilcox *et al* <sup>(367)</sup> realizan un TC torácico a los 5 años del episodio de SDRA, encontrando que las alteraciones radiológicas más frecuentes son el patrón reticular y la opacificación en vidrio deslustrado en las regiones anteriores del pulmón. Tras los resultados de estos estudios se concluye que la distribución predominante en las zonas no dependientes del pulmón, refleja el traumatismo que supone la ventilación mecánica, ya que la consolidación y colapso que presentan en fase aguda las zonas dependientes del pulmón, las protege de la lesión inducida por el respirador. Es importante señalar que todos estos estudios se realizaron antes de la publicación del ARDS Network <sup>(8)</sup>, y por lo tanto la ventilación mecánica se utilizaba con volúmenes corrientes altos que ya se conoce que resultan más lesivos.

Son 3 los estudios publicados en la época actual, en la que los enfermos se ventilan con una estrategia protectora. En el primero de ellos, Linden *et al* <sup>(402)</sup> encuentran que el 78% de los pacientes presentan alteraciones morfológicas, siendo el patrón reticular el más frecuente pero sin diferencias en la distribución ventro-dorsal. Chiumello *et al* <sup>(404)</sup> valoran a sus enfermos a los 12 meses del episodio, siendo el patrón más prevalente en su muestra aquel que refleja fibrosis pulmonar, pero sin predominio de una distribución anterior. Masclans *et al* <sup>(406)</sup> reportan que el 76 % de sus enfermos muestran alteraciones radiológicas, siendo los 2 patrones característicos de la fibrosis los más frecuentes. En cuanto a la distribución la describen como difusa en el 45% de las alteraciones observadas.

Por lo tanto, en nuestro estudio como en los estudios realizados tras el año 2000, la distribución anterior ya no es mayoritaria en los enfermos. Probablemente este hallazgo sugiera que con una estrategia ventilatoria protectora disminuimos el VILI,

siendo las secuelas radiológicas que se observan secundarias tanto a la ventilación mecánica como al propio SDRA.

## **5.7. ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO AGUDO.**

### **5.7.1. ANÁLISIS SEGÚN LA ETIOLOGÍA DEL SDRA.**

Los factores de riesgo para el desarrollo de un SDRA se pueden dividir en aquellos que producen un daño directo en el parénquima pulmonar y aquellos que producen daño a nivel pulmonar de manera indirecta, como consecuencia de la activación de la respuesta inflamatoria sistémica. Fisiopatológicamente cuando la injuria pulmonar es directa, el daño inicial se produce sobre el epitelio alveolar, mientras que cuando la injuria pulmonar es indirecta el daño se produce a nivel del endotelio de la vasculatura pulmonar por la liberación de mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo tras la activación de la respuesta inflamatoria sistémica desde un foco extrapulmonar. En la nueva definición de Berlín <sup>(34)</sup>, se considera que los rasgos comunes en ambos grupos etiológicos de SDRA son mayores a las diferencias que se han demostrado en las fases iniciales, por lo que no se reconoce que el SDRA primario y el SDRA secundario sean dos entidades distintas. Señalan que la identificación del factor de riesgo que ha conducido al desarrollo del síndrome, independientemente de que sea directo o indirecto, principalmente es útil para el tratamiento de la enfermedad subyacente dado que su respuesta a las acciones terapéuticas es diferente en estadios iniciales del síndrome <sup>(54)</sup>. Desconocemos si el hecho de que el daño pulmonar sea directo o indirecto tiene implicación a largo plazo, puesto que son escasos los estudios que analizan si la presencia de secuelas difiere entre los pacientes con un SDRA cuya etiología es una injuria pulmonar directa y los pacientes con un SDRA en los que el daño pulmonar es secundario a un foco extrapulmonar <sup>(400; 408)</sup>.

Al analizar los pacientes de nuestro estudio según el factor de riesgo para el desarrollo del SDRA, no encontramos diferencias en las variables demográficas (edad en el momento del diagnóstico y sexo) ni en la severidad de la enfermedad al ingreso en UCI medido por las escalas APACHE II y SOFA, ni en el porcentaje de enfermos que desarrollaron disfunción multiorgánica. Sin embargo, los enfermos con un SDRA secundario a una injuria pulmonar directa presentaron una puntuación en la escala LIS peor tanto al ingreso como durante su evolución. También requirieron más días de ventilación mecánica, aunque no hubo diferencias en los días de estancia en UCI ni en la estancia hospitalaria. El estudio de Kim *et al* <sup>(408)</sup> evalúa las diferencias en la calidad de vida, la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la presencia de secuelas morfológicas entre los pacientes supervivientes a un SDRA de origen pulmonar y extrapulmonar a los 6 meses del episodio agudo. Al igual que en nuestro estudio, no encuentra diferencias ni en las variables demográficas, ni en la severidad de la enfermedad al ingreso en UCI, ni en los días de estancia en UCI. Sin embargo, también observan que la duración de la ventilación mecánica es superior en los enfermos con un SDRA de origen pulmonar. Parker *et al* <sup>(400)</sup> estudian si existe diferencias en la calidad de vida relaciona con la salud entre los pacientes supervivientes a un SDRA pulmonar y los supervivientes con un SDRA de origen extrapulmonar a los 3, 6 y 12 meses del episodio. Tampoco encuentran diferencias ni en las variables demográficas ni en la severidad de la enfermedad al ingreso en la UCI ni en los días de estancia en UCI. La duración de la ventilación mecánica en sus pacientes no muestra diferencia según sea la etiología del SDRA. Otros estudios que han analizado la estancia en UCI y hospitalaria de los pacientes con un SDRA según la etiología del mismo, no han conseguido demostrar que existan diferencias <sup>(56; 57; 59)</sup>.

En nuestro estudio, los pacientes con un SDRA primario requirieron fracciones inspiradas de oxígeno superiores, sin encontrar diferencias ni en los días de Pplat > 30 mmHg ni en los días con PEEP > 15 cmH<sub>2</sub>O. En cuanto a las terapias coadyuvantes, el único paciente de nuestro estudio que recibió ventilación en prono, presentaba un SDRA de origen pulmonar. También fue mayor el número de enfermos que precisaron



relajación neuromuscular cuando el SDRA fue secundario a una injuria pulmonar. Estas diferencias en las variables ventilatorias y en las terapias coadyuvantes empleadas, podrían explicarse por las diferencias en la mecánica respiratoria descritas según la etiología del SDRA. Los pacientes con un daño pulmonar directo presentan mayor prevalencia de áreas de consolidación frente al predominio de edema y colapso alveolar en el SDRA de causa extrapulmonar <sup>(52; 53)</sup>. Esto se traduce en que cuando el SDRA es secundario a un factor de riesgo extrapulmonar, presentan mayor *compliance* de la pared torácica y mayor respuesta a las maniobras de reclutamiento, lo que podría explicar los menores requerimientos de FiO<sub>2</sub> y de terapias de rescate para el reclutamiento pulmonar. En el caso de los pacientes con SDRA secundario a un daño pulmonar directo, la *compliance* pulmonar es menor y la presión transpulmonar es mayor, lo que podría justificar la necesidad de mayores requerimientos de relajación neuromuscular para mantener una ventilación protectora y la maniobra de decúbito prono como terapia de rescate para conseguir reclutar unidades alveolares funcionantes.

En lo que refiere a la calidad de vida, al comparar la puntuación obtenida en el cuestionario de *Saint George* de los pacientes de nuestro estudio según la etiología del SDRA, no encontramos diferencias ni en la puntuación total ni por dominios. En el trabajo de Parker *et al* <sup>(400)</sup> no encuentran diferencias en la puntuación total del SGRQ entre los enfermos con SDRA primario y secundario en ninguna de las evaluaciones del estudio, pero a los 12 meses del episodio los enfermos con un SDRA primario presentan mejores puntuaciones en el dominio de síntomas del cuestionario. Al utilizar encuestas generales, los resultados en los estudios publicados difieren. Mientras que Kim *et al* <sup>(408)</sup> no encuentran diferencias entre los supervivientes a un SDRA primario y secundario, Parker *et al* <sup>(400)</sup> a los 12 meses encuentran que los pacientes supervivientes a un SDRA de origen pulmonar reportan mejor calidad de vida. Este hallazgo lo ponen en relación a un mayor número de comorbilidades entre los pacientes con un SDRA extrapulmonar y no lo relacionan directamente con el episodio agudo.

En cuanto a la función pulmonar, tampoco encontramos diferencias en los valores medios ni de los volúmenes pulmonares, ni de las medidas espirométricas ni de la capacidad de difusión. De igual manera, la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos y la SpO<sub>2</sub> durante el ejercicio no mostró diferencias entre los pacientes con SDRA de origen pulmonar y extrapulmonar, coincidiendo nuestros hallazgos con los reportados con anterioridad <sup>(408)</sup>.

Tampoco encontramos diferencias en las secuelas morfológicas al comparar a los pacientes con un SDRA primario y secundario. Sin embargo, en el estudio de Kim *et al* <sup>(408)</sup> encuentran que los pacientes con un SDRA secundario a una injuria pulmonar presentan secuelas radiológicas más extensas. Los estudios morfológicos realizados con TAC en fase aguda comparando los patrones radiológicos de los dos subtipos de SDRA, muestran predominio de patrón radiológico simétrico en vidrio deslustrado con mayor consolidación en regiones dorsales en pacientes con SDRA secundario, frente a un patrón asimétrico y mixto (vidrio deslustrado y opacificación parenquimatosa) en los pacientes con SDRA primario <sup>(47; 49; 50; 51)</sup>. La afectación más heterogénea del síndrome, unida a una reducción de la *compliance* pulmonar y una menor respuesta al reclutamiento pulmonar, podría traducirse en una reducción del tamaño del *baby lung* y en un aumento de la respuesta inflamatoria pulmonar, lo que conlleva a una mayor vulnerabilidad al daño inducido por el respirador en el caso de que la lesión pulmonar sea secundaria a una injuria directa. El estudio de Kim *et al* <sup>(408)</sup> se realizó antes de la era de la ventilación protectora, por lo que la estrategia ventilatoria empleada podría haber jugado un papel, ya que los volúmenes corrientes empleados eran mayores y por lo tanto más lesivos para el pulmón. Esto podría explicar en parte las diferencias encontradas con nuestro estudio, en el que los enfermos se ventilaron con una estrategia protectora. La diferencia en el tiempo transcurrido entre el episodio agudo y la evaluación también puede explicar estas diferencias. Mientras que nuestra evaluación la realizamos pasados más de 5 años del episodio agudo, Kim *et al* <sup>(408)</sup> evalúa a los enfermos a los 6 meses del episodio agudo.

### 5.7.2. ANÁLISIS SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO EN UCI.

Estudiamos si las características del ingreso en UCI podían influir en el desarrollo de secuelas a largo plazo, encontrando que determinados factores modificables pueden tener repercusión en la presencia de secuelas clínico-funcionales y morfológicas. También identificamos otros factores no modificables con impacto en las secuelas a largo plazo de los supervivientes.

En lo que se refiere a la calidad de vida relacionada con la salud, no encontramos que hubiese peores puntuaciones en el SGRQ en los pacientes que presentaban mayor gravedad al ingreso en UCI medida por la escala SOFA o LIS, sin embargo, los pacientes con una puntuación al ingreso mayor de 20 en la escala APACHE II presentaban peores puntuaciones en todos los dominios y en la puntuación global del cuestionario de *Saint George*, aunque sin llegar a alcanzar la significancia estadística. Por lo tanto, no podemos descartar la posibilidad de una interacción entre la severidad de enfermedad y la calidad de vida a largo plazo en los supervivientes a un SDRA. De igual manera a lo observado en nuestro estudio, Parker *et al* <sup>(400)</sup> reportan que los pacientes con una mayor puntuación en la escala SOFA al ingreso presentan una tendencia a presentar peor calidad de vida, aunque sin ser significativa. Ni los días de ventilación mecánica ni las variables ventilatorias recogidas se asociaban a una peor calidad de vida en nuestros pacientes. En los estudios previos tampoco se ha encontrado relación entre la duración de la ventilación mecánica y la HRQL <sup>(360; 425)</sup>. En cuanto a la necesidad de terapias coadyuvantes, no encontramos que influyesen en la calidad de vida de los supervivientes, al igual que en estudios previos <sup>(334; 402; 404)</sup>. El grupo de trabajo de Toronto en sus estudios evolutivos a lo largo de 5 años en los pacientes supervivientes a un SDRA, defiende que la disminución en la percepción de la calidad de vida de los pacientes se debe, al menos en parte, a la debilidad muscular adquirida durante el ingreso en UCI <sup>(58)</sup>, que no se consigue recuperar tras 5 años del episodio agudo <sup>(364)</sup>.

Son varios los estudios que han buscado identificar los factores asociados a la presencia de secuelas respiratorias a largo plazo durante la fase aguda de la enfermedad crítica <sup>(58; 423; 424)</sup>, todos ellos realizados antes de la etapa de la ventilación mecánica protectora. Aunque una estrategia ventilatoria con volúmenes corrientes bajos ha demostrado disminuir la mortalidad en los pacientes con SDRA, aún no se ha demostrado la correlación entre la estrategia ventilatoria y las secuelas pulmonares <sup>(362)</sup>. En nuestro estudio, al intentar identificar qué factores del ingreso en UCI se podían relacionar con la presencia de secuelas a largo plazo de los supervivientes, encontramos que los pacientes con peor LIS al ingreso en la UCI presentaron valores más bajos de KCO, sin embargo la puntuación en las otras escalas de gravedad al ingreso en la unidad no se asociaron a peores resultados en las pruebas de función respiratoria. Puesto que la escala LIS mide el daño pulmonar, es lógico pensar que a mayor severidad y extensión del daño mayor área de cicatrización que, en la fase de reparación, puede dar lugar regiones de fibrosis que funcionalmente se traducirán en una disminución de la superficie de intercambio gaseoso con la consecuente reducción de la capacidad de difusión pulmonar. La presencia de DMO también se asoció a peores resultados en las pruebas de función respiratoria, con mayor deterioro en la capacidad de difusión de CO y mayor grado de obstrucción al flujo aéreo. Probablemente esto sea debido a la mayor severidad del cuadro y una mayor respuesta inflamatoria sistémica. Estos datos son concordantes a los del trabajo de Heridge *et al* <sup>(58)</sup>, que encuentra que los pacientes en los que la resolución de la disfunción multiorgánica y la injuria pulmonar es más rápida presentan mejores resultados funcionales al año del episodio agudo. Los pacientes con mayor duración de la ventilación mecánica no presentaron peores resultados funcionales, al igual que lo referido en la literatura <sup>(426)</sup>. Tampoco el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica se asoció con la presencia de mayores secuelas en la función pulmonar, sin haber encontrado en la literatura datos con los que comparar los resultados de nuestro estudio. En cuanto a los parámetros respiratorios, los pacientes que requirieron  $\text{FiO}_2 > 0,6$  presentaron valores medios más bajos en la DLCO, siendo estos resultados similares a los descritos en estudios anteriores <sup>(408; 423)</sup>. Se conoce que altas fracciones de oxígeno inspirado producen lesión pulmonar directa, induciendo

un efecto lesivo sobre las células del parénquima pulmonar debido al estrés oxidativo ante el cual el pulmón es muy susceptible<sup>(112; 113)</sup>. La reparación de estas lesiones puede dar lugar a un engrosamiento de la membrana de intercambio alveolo capilar que explicaría los hallazgos encontrados. El uso de terapias coadyuvantes (corticoterapia sistémica según el protocolo de Meduri<sup>(282)</sup>, relajación neuromuscular, óxido nítrico inhalado) no se asoció a peores resultados en la función pulmonar. Herridge *et al*<sup>(58)</sup> encuentran una asociación entre el uso de corticoides durante el ingreso en UCI y peores resultados funcionales en los supervivientes, achacando la restricción al flujo aéreo a la miopatía diafragmática adquirida durante el episodio agudo, si bien el efecto deletéreo de los corticoides no se prolonga más allá de los 3 primeros meses tras el episodio agudo. Tampoco ellos encontraron asociación entre el uso de relajación neuromuscular y la presencia de secuelas funcionales.

En cuanto a la prueba para valorar la capacidad de ejercicio, ni la gravedad del ingreso en UCI ni el uso de terapias coadyuvantes influyeron en la distancia recorrida en el test de la caminata por los supervivientes a largo plazo. Encontramos que la ventilación mecánica durante más de 14 días, la presión meseta > 30 mmHg y el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica, se relacionaron con una menor distancia recorrida en el test de la marcha, siendo además los días de ventilación mecánica un factor independiente de la reducción de la capacidad de esfuerzo a largo plazo en los supervivientes a un SDRA. Tanto la ventilación mecánica prolongada como el aumento de la presión meseta pueden producir daño a nivel alveolar, al igual que la neumonía asociada a la ventilación mecánica, puesto que se trata de un daño directo sobre el epitelio pulmonar. Esto conduce a una lesión de la membrana alveolo capilar que, en su proceso de reparación, puede producir fibrosis y por lo tanto disminución de la superficie efectiva para el intercambio gaseoso. Así mismo, la reparación incompleta del daño epitelial de los alveolos afectados puede producir afectación de la vía periférica de pequeño calibre. Esto conduciría a un trastorno de la difusión y a atrapamiento aéreo, lo que justificaría la disminución en la capacidad de ejercicio de los pacientes supervivientes a un episodio de SDRA a largo plazo. En los estudios

publicados, el único que hace referencia al impacto que puede tener el ingreso en UCI sobre la capacidad de ejercicio de los supervivientes, son los estudios de Herridge *et al* <sup>(58; 364)</sup>, del grupo de trabajo de Toronto. El único factor que encuentran asociado a una mayor distancia recorrida en el test de la marcha al año del episodio, es la rápida resolución del daño pulmonar durante el ingreso en UCI. De esta manera se disminuye la duración de la ventilación mecánica y de las posibles complicaciones asociadas a ella, por lo que sus hallazgos son concordantes con los encontrados en nuestro estudio. Sugieren además que la disminución de la tolerancia al ejercicio en los supervivientes está más relacionada con causas extrapulmonares, como la debilidad neuromuscular adquirida en la UCI, la pérdida de masa muscular y la fatiga muscular, que con causas pulmonares. El origen de esta afectación neuromuscular postulan que es multifactorial, en parte debida a la polineuropatía del enfermo crítico y en parte inducida por la administración de corticoides durante la fase aguda del cuadro, si bien el efecto de los corticoides sólo lo perciben en sus pacientes durante los 3 primeros meses tras alta de UCI. Hasta la fecha no contamos con estudios que hayan realizado pruebas diagnósticas de la miopatía y polineuropatía del enfermo crítico a largo plazo en los pacientes que sobreviven a un episodio de SDRA <sup>(427)</sup>. Se sabe que el daño muscular y nervioso comúnmente coexiste en la debilidad adquirida en la UCI y hay evidencia que demuestra que existen cambios estructurales permanentes en la musculatura incluso años después del alta de UCI, incluso en pacientes que no hayan recibido ni corticoterapia ni relajación neuromuscular <sup>(428; 429)</sup>.

Las secuelas morfológicas en nuestros pacientes se relacionaron con el desarrollo de disfunción multiorgánica, la neumonía asociada a ventilación mecánica y el uso de altas fracciones inspiradas de oxígeno. La relación que encontramos entre la DMO y la presencia de secuelas radiológicas, siendo además un factor predictivo para el desarrollo de secuelas morfológicas, probablemente se deba a que refleja una mayor severidad del SDRA, que puede ser responsable per se de los cambios fibróticos pulmonares, y una mayor respuesta inflamatoria. Otros estudios también han encontrado relación entre la severidad del episodio agudo y la presencia de alteraciones en el

parénquima pulmonar<sup>(412)</sup>. El hecho de que los pacientes que desarrollan una neumonía asociada a ventilación mecánica presenten más alteraciones radiológicas que aquellos que no la desarrollan, puede ser secundario a la reparación pulmonar tras el daño epitelial que supone un proceso infeccioso sobre un parénquima más vulnerable. Las altas concentraciones de oxígeno inspirado producen lesión oxidativa directa a nivel del parénquima pulmonar, como ya se ha mencionado con anterioridad. La reparación de esta lesión a nivel del epitelio alveolar, puede ser el reflejo de las secuelas morfológicas encontradas. Este hallazgo ya se ha descrito en estudios previos<sup>(412; 430)</sup>.

El hecho de que determinados factores modificables como son los días de ventilación mecánica, la FiO<sub>2</sub> y las presiones en la vía aérea durante el soporte respiratorio, estén en relación con la presencia de secuelas clínico-funcionales y morfológicas a largo plazo en los pacientes supervivientes a un SDRA, pueden hacernos mejorar la morbilidad de nuestros pacientes, individualizando la terapéutica según las necesidades y requerimientos de nuestros enfermos.

### **5.8. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LAS SECUELAS A LARGO PLAZO.**

La lesión pulmonar aguda tiene un efecto negativo significativo en la función pulmonar de los supervivientes en relación al daño pulmonar originado. Los trabajos que comparan la HRQL de los pacientes supervivientes a un SDRA con un grupo control de enfermos críticos supervivientes con las mismas características clínicas y demográficas, han reportado que los enfermos con SDRA presentan peor calidad de vida<sup>(360; 425)</sup>. Sabemos que existe correlación entre la disfunción pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo en los pacientes supervivientes a un SDRA tal y como se ha demostrado en diferentes estudios<sup>(362; 401; 407; 411)</sup>. En nuestro estudio, encontramos una relación inversamente proporcional entre los valores medios en la CVF, FEV<sub>1</sub>, DLCO y KCO y la puntuación en el SGRQ, coincidiendo nuestros

resultados con lo encontrado en los trabajos previos. Schelling *et al* <sup>(401)</sup> fueron los primeros en observar una correlación significativa entre las pruebas de función respiratoria y la calidad de vida relacionada con la salud percibida por los enfermos. Demostraron que los pacientes con más de una alteración en las pruebas de función respiratoria presentaban peor HRQL y que únicamente el valor de la DLCO mostraba la relación positiva esperada entre los resultados de las pruebas de función pulmonar y la puntuación en las escalas de calidad de vida. Orme *et al* <sup>(362)</sup> también describen una correlación entre la reducción de la función pulmonar y el deterioro de la calidad de vida, siendo la disminución de los volúmenes pulmonares y de la DLCO las medidas que mayor correlación presentan. Angus *et al* <sup>(411)</sup> concluyen en su trabajo que los síntomas respiratorios aparecen de manera prominente como causa de la disminución de la calidad de vida del paciente. Heyland *et al* <sup>(407)</sup> encuentran que los pacientes con los peores resultados en las pruebas de función respiratoria eran los que reportaban las peores puntuaciones en las escalas, tanto específicas como generales, de calidad de vida, correlacionándose además el valor del FEV<sub>1</sub> de sus enfermos con la puntuación en el SGRQ.

No obstante, la mayoría de los pacientes supervivientes a un SDRA presentan una función pulmonar normal o cercana a la normalidad a largo plazo, por lo que es difícil asociar cualquier grado de discapacidad únicamente a una medida funcional. Son varios los autores que sugieren que debe haber factores biológicos y fisiológicos secundarios al episodio agudo, diferentes a los que podemos medir con las pruebas convencionales de función respiratoria y capacidad al ejercicio, para explicar la valoración subjetiva de la sintomatología respiratoria que refieren los supervivientes a un SDRA <sup>(404; 407)</sup>.

El hecho de que tras los 6 primeros meses del episodio agudo las pruebas de función respiratoria se encuentren cercanas o dentro del límite de la normalidad, con una persistencia en el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud con respecto a la población de referencia, nos lleva a plantear la posibilidad de que la HRQL



no se relacione únicamente con la disfunción respiratoria y que existan factores extrapulmonares que contribuyan a este hecho. Prueba de ello son los resultados del trabajo de Mchugh *et al* <sup>(365)</sup>, en el que concluyen que los enfermos atribuyen solo parcialmente a la sintomatología respiratoria el deterioro de la calidad de vida, o el trabajo de Herridge *et al* <sup>(364)</sup> que atribuyen el deterioro en la HRQL a la debilidad adquirida durante el ingreso en UCI y al espectro de secuelas neuropsicológicas que persisten a los 5 años del episodio agudo.

Se ha especulado que la disminución en la calidad de vida de los supervivientes a un SDRA puede estar en relación con la comorbilidad previa al desarrollo del episodio agudo, puesto que en los estudios realizados no contamos con una evaluación basal de la HRQL de los enfermos, por lo que no sabemos el papel que puede jugar en los resultados a largo plazo <sup>(58; 361)</sup>.

En nuestros enfermos, aunque la distancia media recorrida en el test de la marcha se encontraba dentro de los valores de referencia, detectamos una limitación residual al ejercicio en el 32% de ellos. Al analizar las pruebas de función respiratoria de los enfermos que recorrieron una distancia inferior a la esperada, encontramos en todos ellos menos en 1, alteración de la difusión y atrapamiento aéreo. La correlación entre la disminución en la capacidad de ejercicio y la DLCO ya ha sido reportada con anterioridad <sup>(403; 423)</sup>, lo que sugiere que las pruebas de capacidad de esfuerzo son muy sensibles para detectar anomalías menores en la transferencia de gases a través de la membrana alveolo-capilar. Así mismo, encontramos que los pacientes que presentaban alteraciones obstructivas o restrictivas al flujo aéreo, presentan una SpO<sub>2</sub> tras el ejercicio inferior a aquellos que no mostraban alteraciones al flujo aéreo. Por lo tanto, a pesar de que las alteraciones encontradas a largo plazo en las pruebas de función pulmonar de los supervivientes a un SDRA son leves, los resultados de nuestro estudio sugieren que tienen impacto en la funcionalidad del enfermo y en la disnea. Herridge *et al* <sup>(364)</sup> sugieren que la limitación al ejercicio de los pacientes supervivientes a un SDRA es secundaria principalmente a la debilidad muscular adquirida durante el ingreso en

UCI. No obstante, ellos no analizan la relación existente entre las pruebas de función respiratoria y la distancia recorrida en la prueba de la caminata. Además, en la valoración que realizan para examinar la fuerza muscular, ninguno de los pacientes presentaban debilidad demostrable, aunque referían debilidad percibida en diferentes grados con reducción en la capacidad para realizar ejercicio vigoroso. En su trabajo, Luyt *et al*<sup>(334)</sup> no encontraron en los pacientes supervivientes a un SDRA debilidad muscular demostrable ni asociación de la misma con el uso de corticoides, a pesar de lo cual casi todos presentaban limitación al ejercicio y disminución de la capacidad de difusión, lo que apoya el hecho de que la causa de ello sea pulmonar. Masclans *et al*<sup>(406)</sup> no encuentran relación entre las pruebas de función respiratoria, la distancia recorrida en el test de la marcha y las alteraciones morfológicas.

Por último, encontramos que los pacientes que presentaban alteraciones radiológicas tenían valores medios más bajos de DLCO al igual que en el trabajo de Hsu *et al*<sup>(431)</sup>. Este hallazgo es esperable, puesto que las secuelas radiológicas mayoritarias en nuestros enfermos fueron el patrón en vidrio deslustrado y el patrón reticular, que reflejan cambios fibróticos en el pulmón cuya expresión funcional es la alteración de la difusión. En la literatura existente, se ha escrito diversas correlaciones entre las alteraciones morfológicas y funcionales. Así, Desai *et al*<sup>(48)</sup> encuentran correlación con el VR y la relación VR/CPT. Nöbauer-Hehmann *et al*<sup>(412)</sup> aunque no llegan a encontrar una correlación significativa, sugieren que las alteraciones restrictivas de sus pacientes eran secundarias a los cambios fibróticos observados en el TAC. Kim *et al*<sup>(408)</sup> no encuentra relación entre las alteraciones morfológicas y las pruebas de función respiratoria.

Por lo tanto los pacientes supervivientes a un episodio de SDRA ventilados con una estrategia protectora, presentan a largo plazo secuelas pulmonares clínicas, funcionales y morfológicas residuales, con una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud, que probablemente no lleguen a recuperarse. La identificación precoz de los pacientes más vulnerables al desarrollo de las mismas, la reducción de los

factores modificables que favorecen su aparición y el desarrollo de programas de rehabilitación multidisciplinar de inicio precoz, pueden conducir a una disminución en la morbilidad de nuestros enfermos.

### **5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones.

El porcentaje de pacientes perdidos es elevado por distintas razones. En primer lugar se encuentra el fallecimiento tras el alta hospitalaria, del que desconocemos la causa, por lo que no se puede establecer si este aumento en la mortalidad que presentan los supervivientes a un SDRA es debida a una discapacidad del sistema respiratorio secundaria a la lesión pulmonar aguda o por otros motivos. Buscábamos estudiar las secuelas a largo plazo con una media de 5 años. En este tiempo no se pudieron reclutar el 31% de los supervivientes por distintas razones: el 12% por vivir fuera de la Comunidad de Madrid, el 10% por denegar su consentimiento y el 9% por mala situación basal. Este hecho podría significar que los pacientes con más secuelas no se pudieron analizar, aunque habría otros motivos de origen no respiratorio, como es la mala situación basal secundaria a la edad avanzada o la patología neurológica severa.

El objetivo de nuestro estudio no engloba el análisis de las secuelas neuropsicológicas. Analizamos las secuelas físicas a largo plazo en los pacientes supervivientes a un SDRA mediante pruebas de función respiratoria, test de capacidad de ejercicio y pruebas radiológicas y el impacto que constituyen en la calidad de vida relacionada con la salud.

En nuestro trabajo no excluimos a los enfermos con patología pulmonar ni cardíaca previa al diagnóstico de SDRA aunque los antecedentes de neumopatía y

cardiopatía aunque pueden interferir en los resultados del estudio, principalmente de las pruebas de función respiratoria y la capacidad de esfuerzo. Sin embargo, el 22% de los pacientes que desarrollan un SDRA tienen antecedentes de patología pulmonar previa y el 11% de patología cardíaca, lo que representa un tercio de los pacientes ingresado por un SDRA. Consideramos que constituyen un subgrupo relevante de enfermos en los que también es necesario conocer su situación clínico-funcional y la presencia de alteraciones radiológicas tras el episodio agudo.

Nuestro estudio consta de dos partes. En primer lugar realizamos un estudio retrospectivo en la base de datos de la UCI identificando a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y en una segunda fase realizamos el estudio observacional prospectivo en el que analizamos la presencia de secuelas en los pacientes supervivientes a un SDRA. La limitación que presenta el protocolo de nuestro estudio es que en el momento de la evaluación, el tiempo transcurrido desde el episodio de SDRA y la realización del seguimiento no es homogéneo en los pacientes, garantizando que al menos hubiesen transcurrido 24 meses desde el episodio agudo.

No contamos con pruebas de función respiratoria ni con cuestionarios que evalúen la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes antes del episodio, como sucede en todos los trabajos publicados en supervivientes a un SDRA. Es prácticamente inviable contar con ellas, pero impide analizar si las secuelas observadas pudieran estar en relación con la comorbilidad previa del paciente.



## 6.- CONCLUSIONES.



## 6. CONCLUSIONES.

De nuestro trabajo de análisis de las secuelas a largo plazo clínicas, funcionales y morfológicas de pacientes que han sufrido un episodio de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y que fueron ventilados con una estrategia protectora, se concluyen que:

1. Presentan una disminución en su calidad de vida relacionada con la salud medida mediante los síntomas respiratorios, la actividad alcanzada y el impacto que estos problemas respiratorios tienen en su vida cotidiana.
2. Sin embargo estos pacientes globalmente presentan una buena capacidad de esfuerzo al ejercicio, aunque alrededor de un tercio de ellos experimentan una limitación residual al esfuerzo, que no se relaciona con el hábito tabáquico. Estos enfermos con peor tolerancia al ejercicio fueron aquellos que tuvieron presión meseta más elevada, mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el hospital, más incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica y una ventilación mecánica más prolongada, siendo este último el factor independiente para la limitación al ejercicio observada.
3. Los supervivientes con alteraciones espirométricas, tanto obstructivas como restrictivas, presentaron una peor oxigenación tras el esfuerzo físico.
4. La mayoría de los pacientes presentan atrapamiento aéreo y alteraciones en la difusión, que sugieren daño tanto a nivel de la vía aérea periférica de pequeño calibre como lesión de la membrana alveolo-capilar.
5. La capacidad de difusión de gases es menor en los enfermos con mayor daño pulmonar, necesidad de concentraciones de oxígeno más elevadas, mayor



incidencia de síndrome de disfunción multiorgánica y todo ello, trae como consecuencia, peor calidad de vida y mayores secuelas radiológicas.

6. Las secuelas morfológicas son muy prevalentes, con patrones que representan fibrosis pulmonar. Cabe destacar que no hay diferencias entre la afectación de las regiones pulmonares ventrales y dorsales, tal vez en relación a la utilización de una ventilación mecánica protectora, y por lo tanto menor lesión inducida por el respirador.
7. Las secuelas clínicas, funcionales y morfológicas no se relacionaron con la etiología del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo directo e indirecto, ni con los tratamientos coadyuvantes que recibieron estos pacientes.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA



## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Raghavendran K, Napolitano M. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011; 27: 429-437.
2. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-respiratory pressure! *Med Intensiva* 2012; 36: 571-575.
3. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al. Effects of systematic prone positioning. *JAMA* 2004; 292: 2379-2387.
4. McAuley DF, Frank JA, Fong X et al. Clinically relevant concentrations of beta-2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1470-1476.
5. Spragg RG, Lewis JF, Wurst W et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1562-1566.
6. Spragg RG, Lewis JF, Walmsley HD et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884-892.
7. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2213-2224.
8. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. ARDSNetwork. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
9. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
10. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir* 2006; 174: 538-544.

11. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-1693.
12. Brewer LA III, Burbank B, Samson PC et al. The “wet lung” in war casualties. *Ann Surg* 1946;123: 343–362.
13. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
14. Murray JF, Matthay MA, Luce JM et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 818-824.
16. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J* 2000; 342: 1334-1349.
17. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis, and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-239.
18. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW et al. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1818-1824.
19. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. *Societe de Reanimation de Langue Francaise. Intensive Care Med* 1999; 25(9): 920-929.
20. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-355.
21. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 930-935.
22. Villar J, Pérez-Méndez L, López J et al. HELP Network. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 795-804.

23. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1111-1116.
24. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 24: 41-45.
25. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116: 1347-1353.
26. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 85-90.
27. Stewart RM, Park PK, Hunt JP et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5): 725-735.
28. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC et al. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1073-1077.
29. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS et al. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005; 20: 147-154.
30. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141: 440-445.
31. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A et al. Acute respiratory distress syndrome: under-recognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33: 2228-2234.
32. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36(10): 2912-2921.
33. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(1): 13-17.
34. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-2533.

35. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit* 1995; 151: 293-301.
36. Gajic O, Dabbagh O, Park PK et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. U.S. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 462-470.
37. Gordon RB, Artigas A. The definition of ARDS revisited: 20 years later. *Intensive Care Med* 2016; 42: 640-642.
38. Ferguson ND, Fan E, Camporota L et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38:1573-1582.
39. Fowler AA, Hamman RF, Good JT et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98 (5Pt 1):593-597.
40. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132 (3): 485-489.
41. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 259-268.
42. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 10-17.
43. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992; 92: 39S-43S.
44. Menezes SL, Bozza PT, Neto HC et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1777-1783.
45. Capelozzi VL, Negri EM, Menezes SLS et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: inflammatory and ultrastructural morphometric analysis. *Eur Respir J* 2002; 20: 339.
46. Menezes SLS, Laranjeira AP, Castro-Faria Neto HC et al. Inflammatory responses in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 460.

47. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology* 1998; 208: 193-199.
48. Desai SR, Wells AU, Rubens MB et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 1999; 210: 29-35.
49. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology* 2001; 218: 689-693.
50. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545-552.
51. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1046-1056.
52. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 3-11.
53. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D et al. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin. *Intensive Care Med* 2003; 29 (11): 1943-1949.
54. Lim CM, Kim EK, Lee JS et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27 (3): 477-485.
55. Pelosi P, Gattinoni L. Acute respiratory distress syndrome of pulmonary and extrapulmonary origin: fancy or reality? *Intensive Care Med* 2001; 27 (3): 457-460.
56. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF et al. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: 562-566.
57. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997; 10: 1297-1300.



58. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 683-693.
59. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest* 2006;130: 724-729.
60. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 2450-2456.
61. Bersten AD, Edibam C, Hunt T et al. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 443-448.
62. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 165: 443-448.
63. Roca O, Sacanell J, Laborda C et al. Cohort study on incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and prognostic factors of mortality. *Med. Intensiva* 2006; 30: 6-12.
64. Villar J, Blanco J, Añón JM et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-1941.
65. Conference report: Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 1071-1078.
66. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140 (3): 814-816.
67. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome: how many cases in the UK? *Anaesthesia* 1988; 43: 923-926
68. Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (3): 965-971.
69. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (4): 1121-1125.

70. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J et al. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2003; 58: 838-845.
71. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 1849-1861.
72. Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez TA et al. Incidence of ARDS in an adult population of northeast Ohio. *Chest* 2002; 121: 1972-1976.
73. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, et al. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1607–1611.
74. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): 59–66.
75. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
76. Esteban A., Anzueto A., Alía I. et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (5): 1450-1458.
77. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage-the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976; 85: 209-228.
78. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 337-349.
79. Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F et al. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med* 2006; 27(4): 571-578.
80. Matthay M.A, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol* 2011; 28 (6): 147-163.
81. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 761–767.

82. Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A et al. The Presence of Diffuse Alveolar Damage on Open Lung Biopsy Is Associated With Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149(5): 1155-1164.
83. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med* 2015; 41(11): 1921–1930.
84. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21 (3): 435-466.
85. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3 (1): 35-56.
86. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol* 2015;194: 855-860.
87. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 319-327.
88. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care Med* 2002; 30: 781-786.
89. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): 195-199.
90. Bosmann M, Ward PA. Protein-based therapies for acute lung injury: targeting neutrophil extracellular traps. *Expert Opin Ther Targ* 2014;18:703-714.
91. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107(4):1062-1073.
92. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1896-1903.
93. Suratt BT, Parsons PE. Mechanisms of Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 2006; 27: 579-589.

94. Gallagher DC, Parikh SM, Balonov K, et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2008; 29 (6): 656-661.
95. Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM et al. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998; 11: 745-757.
96. Gunther A, Mosavi P, Heinemann S et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 454-462.
97. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S213-S220.
98. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294(22): 2889–2896.
99. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596–608.
100. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A et al. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972; 51: 2315-2323.
101. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 1975; 67: 156-163.
102. Miserocchi G, Negrini D, Passi A et al. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci* 2001; 16: 66–71.
103. Huh D, Fujioka H, Tung YC et al. Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(48): 18886–18891.
104. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD et al. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 242-249.
105. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-952.

106. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1-6.
107. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 54-61.
108. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 2006; 32: 24-33.
109. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116: 9S-15S
110. Weg JG, Anzueto A, Balk RA et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 341-346.
111. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967; 276: 368-374.
112. Sevitt S. Diffuse and focal oxygen pneumonitis. A preliminary report on the threshold of pulmonary oxygen toxicity in man. *J ClinPathol* 1974; 27: 21-30
113. Hayatdavoudi G, O'Neil JJ, Barry BE et al. Pulmonary injury in rats following continuous exposure to 60% O<sub>2</sub> for 7days. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1220-1231.
114. Zaher TE, Miller EJ, Morrow DM et al. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 897-908.
115. Jones R, Zapol WM, Reid L. Oxygen toxicity and restructuring of pulmonary arteries—a morphometric study. The response to 4 weeks' exposure to hyperoxia and return to breathing air. *Am J Pathol* 1985; 121: 212-223.
116. Husari AW, Dbaibo GS, Bitar H et al. Apoptosis and the activity of ceramide, Bax and Bcl-2 in the lungs of neonatal rats exposed to limited and prolonged hyperoxia. *Respir Res* 2006; 7: 100.
117. Wang X, Ryter SW, Dai C et al. Necrotic cell death in response to oxidant stress involves the activation of the apoptogenic caspase-8/bid pathway. *J Biol Chem* 2003; 278: 29184-29191.

118. Liu W, Hendren J, Qin X.J et al. Normobaric hyperoxia attenuates early blood-brain barrier disruption by inhibiting MMP-9-mediated occludin degradation in focal cerebral ischemia. *J. Neurochem* 2009; 108: 811-820.
119. Carvalho C.R, De Paula Pinto S.G, Maranhao B et al. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 300-304.
120. Gordo-Vidal F., Calvo-Herranz E., Abella-Alvarez A. Toxicidad pulmonar por hiperoxia. *Med Intensiva* 2010; 34 (2): 134-138.
121. Matthay MA, Clerici C, Saumon G. Invited review: Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 93(4): 1533-1541.
122. Lecuona E, Saldías F, Comellas A et al. Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2): 603-609.
123. Garat C, Meignan M, Matthay MA et al. Alveolar epithelial fluid clearance mechanisms are intact after moderate hyperoxic lung injury in rats. *Chest* 1997; 111(5): 1381-1388.
124. Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA.. Mechanisms of alveolar protein clearance in the intact lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286 (4): 679-689.
125. Martin TR, Nakamura M, Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): 184-188.
126. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141(6): 460-70.
127. Matamis D, Lemaire F, Harf A et al. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86 (1): 58-66.
128. Schiller HJ, McCann UG 2nd, Carney DE et al. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Crit Care Med* 2001; 29 (5): 1049-1055.
129. Kaisers U, Busch T, Deja M et al. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): S337-S342.

130. Kiiski R, Takala J, Kari A et al. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1131-1135.
131. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 121-128.
132. Maggiore SM, Brochard L. Pressure-volumen curve in the critically ill. *Curr Opin crit Care* 2000; 2000: 1-10
133. Petty TL, Silvers GW, Paul GW et al. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979; 75(5): 571-574.
134. Seeger W, Grube C, Günther A et al. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur Respir J* 1993; 6(7): 971-977.
135. Hurley JV. Types of pulmonary microvascular injury. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384: 269-286.
136. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest* 1999; 116 (1 Suppl): 18S-24S.
137. Villar J, Blazquez MA, Lubillo S et al. Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17: 523-526.
138. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1551-1555
139. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A et al. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016; 42: 663-673.
140. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-736.
141. Bellani G, Amigoni M, Pesenti A. Positron emission tomography in ARDS: a new look at an old syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 439-447

142. Sandiford P, Province MA, Schuster DP. Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 737-742.
143. Bellani G, Messa C, Guerra L et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2216-2222.
144. Bellani G, Guerra L, Musch G et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1193-1199
145. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315 (8): 788-800.
146. Papazian L, Calfee CS, Chiumello D et al. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med* 2016; 42: 674-685.
147. Gibelin A, Parrot A, Maitre B et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med* 2016; 42: 162-174.
148. Rommelsheim K, Lackner K, Westhofen P et al. Respiratory distress syndrome of the adult in the computer tomograph. *Anästh Intensivther Notfallmedizin* 1983;18: 59–64
149. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW et al. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* 1986; 255: 2463-2465
150. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986; 12: 137-142.
151. Pesenti A, Musch G, Lichtenstein D et al. Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016; 42: 686-698.
152. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 149-158.



153. Schuster DP, Anderson C, Kozlowski J et al. Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med* 2002; 43: 863-870.
154. Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF et al. Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury. *Anesthesiology* 2004; 100: 323-330.
155. Musch G, Bellani G, Vidal Melo MF et al. Relation between shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 292-300
156. Chen DL, Schuster DP. Positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose to evaluate neutrophil kinetics during acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L834-L840
157. Musch G, Venegas JG, Bellani G et al. Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 2007; 106: 723-735.
158. Musch G, Winkler T, Harris RS et al. Lung [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake and ventilation-perfusion mismatch in the early stage of experimental acute smoke inhalation. *Anesthesiology* 2014; 120: 683-693.
159. Rodrigues RS, Miller PR, Bozza FA et al. FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2273-2278.
160. Chen DL, Bedient TJ, Kozlowski J et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lung antiinflammatory response evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 533-539.
161. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577-591.
162. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 16.
163. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134: 117-125.

164. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte J-F et al. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest* 2009; 136: 1014-1020.
165. Ultrasound for “lung monitoring” of ventilated patients. . Bouhemad B, Mongodi S, Via G et al. 437-447, s.l. : *Anesthesiology* , 2015, Vol. 122.
166. Caltabeloti F, Monsel A, Arbelot C et al. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Crit Care* 2014; 18: R91.
167. Via G, Storti E, Gulati G et al. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 1282-1296.
168. Bouhemad B, Brisson H, Le Guen M et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 341-347.
169. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A et al. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 955-958.
170. Adler A, Amato MB, Arnold JH et al. Whither lung EIT: where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiol Meas* 2012; 33: 679-694.
171. Janz DR, Ware LB. Biomarkers of ALI/ARDS: pathogenesis, discovery, and relevance to clinical trials. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 (4): 537-548.
172. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173 (9): . 1008-1015.
173. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L et al. Soluble RAGE predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 191-199.
174. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD et al. Plasma receptor for advanced glycation endproducts and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax* 2008; 63: 1083-1089.
175. Fremont RD, Koyama T, Calfee Cs et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma* 2010; 68 (59): 1121-1127.

176. Brown RM, Semler MW, Zhao Z et al. Plasma angiopoietin-2 (Ang2) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) improve diagnosis of ARDS compared to provider clinical assessment in adult trauma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A4417
177. Ware LB, Koyama T, Billheimer D et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*, 2010; 137 (2): 288-296
178. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ards in singlecenter and multicenter studies. *Chest* 2015; 147 (69): 1539-1548.
179. Calfee C.S, Delucchi K, Parsons P.E et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (8): 611-620.
180. Guerin C, Bayle F, Leray V et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med* 2015; 41: 222-230.
181. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009; 136: 1631–1643.
182. Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR et al. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 113-122.
183. Meduri G.U, Eltorky M.A. Understanding ARDS-associated fibroproliferation., s.l. : *Intensive Care Med* 2015; 41: 517-520.
184. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-755.
185. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-2751.
186. Ayzac L, Girard R., Baboi L. et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 871-878.

187. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med*, 2015; 41: 34-48
188. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 2004; 32: 1396-1405.
189. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ et al. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 550-556.
190. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
191. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369: 1553-1564.
192. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 354: 1851-1858.
193. Valles J, Artigas A, Rello J et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-186.
194. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006; 34: 2541-2546.
195. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 40-46
196. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477.
197. Robinson L, Diette GB, Song X et al. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32: 350-357.
198. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary. American College of Critical Care Medicine, A.S.P.E.N. Board of Directors. *Crit Care Med* 2009; 37 (5): 1757-1761

199. McClave SA. The consequences of overfeeding and underfeeding. *J Respir Care Pract* 1997; 10: 57-64.
200. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Update January 2009. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(5): 355–373.
201. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-2270.
202. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 596-605.
203. DeMichele SJ, Wood SM, Wennberg AK. A nutritional strategy to improve oxygenation and decrease morbidity in patients who have acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2006; 12: 7-66.
204. Mizock BA, DeMichele SJ. The acute respiratory distress syndrome: role of nutritional modulation through dietary lipids. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 563-574.
205. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht E, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 98-104.
206. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27 (8): 1409-1420.
207. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-1038.
208. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock . *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-2333.

209. Van den BG, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367
210. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 345: 449-461.
211. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300: 933-944.
212. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2015; 42: 862-870.
213. Vieillard-Baron A., Matthay M., Teboul J.L. et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2016; 42: 739-749.
214. Magder S, Guerard B. Heart-lung interactions and pulmonary buffering: lessons from a computational modeling study. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012; 182: 60-70.
215. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1426-1434.
216. Tomashefski JF Jr, Davies P, Boggis C et al. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112: 112-126.
217. Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance—Part 1: physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20: 1461-1472,.
218. Impact of low pulmonary vascular pressure on ventilator-induced lung injury. Broccard A, Vannay C, Feihl F, Schaller MD. 2183-2190, s.l. : *Crit Care Med*, 2002, Vol. 30.
219. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18: 650.
220. Michard F, Boussat S, Chemla D et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134–138.

221. Choi PT, Yip G, Quinonez LG et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210.
222. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-164.
223. Kuper M, Gunning MP, Halder S et al. The short-term effect of hyperoncotic albumin, given alone or with furosemide, on oxygenation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62: 259-263.
224. Pinsky MR. My paper 20 years later: effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Intensive Care Med* 2014; 40: 935-941
225. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132-135.
226. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988; 116: 103–112.
227. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. Comparison of two fluid - management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-2575.
228. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ et al. Atelectasis causes vascular leaks and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1633-1640.
229. Mekontso Dessap A, Voiriot G, Zhou T et al. Conflicting physiological and genomic cardiopulmonary effects of recruitment maneuvers in murine acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 541-550.
230. Naeje R, Brimiouille S. Physiology in medicine: importance of hypoxic vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 2001; 5: 67–71.
231. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1850–1858.

232. Tabuchi A, Nickless HT, Kim M et al. Acute lung injury causes asynchronous alveolar ventilation which can be corrected by individual sighs. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 193: 396-406.
233. Marini JJ. Mechanical Ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Martin J.Tobin, ed. *Principles & Practice of Mechanical Ventilation*. MacGraw-Hill 2006: 625-648.
234. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-784.
235. Hickling KG, Walsh J, Henderson S et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578
236. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Care* 2007; 175: 160-166.
237. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 346-355.
238. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1360-1361
239. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1241-1245.
240. Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23: 251-261.
241. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 265-272.
242. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1182-1186.



243. Puybasset L, Gusman P, Muller JC et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1215-1227
244. Navalesi P, Maggiore SM. Principles & Practice of Mechanical Ventilation. Positive End-Expiratory Pressure. In: Tobin MJ, ed. McGraw Hill, 2006: 273-325
245. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P et al. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA*, 1993; 269: 2122-2127.
246. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcomes in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-1318
247. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al. Higher versus lower positive end expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351 (4): 1174-1181.
248. Oba Y, Thameen D, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Respir Med* 2009; 103(8): 1174-1181.
249. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(8): 761–767.
250. Villar J, Kacmarek RM. What is new in refractory hypoxemia? *Intensive Care Med* 2013; 9 (7): 1207-1210.
251. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva* 2013; 37 (6): 423-430.
252. Kacmarek RM, Kallet RH. Respiratory controversies in the critical care setting. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? *Respir Care* 2007; 52: 622-631.
253. Suzumura EA, Amato MBP, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med*, 2016; 42: 908-911.

254. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-1786.
255. Grasso S, Mascia L, Del Turco M et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002; 96: 795-802.
256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al. Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 637–645.
257. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1156-1163.
258. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 268-278.
259. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2011; 15: R133.
260. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-1334.
261. Constantin JM, Cayot-Constantin S, Roszyk L et al. Response to recruitment maneuver influences net alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2007; 106: 944-951.
262. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1227-1240.
263. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40 (3): 332-341.

264. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
265. Gattinoni L, Caironi P. Prone positioning: beyond physiology. *Anesthesiology* 2010; 113 (6): 1262-1264.
266. Park PK, Napolitano LM. Prone-Positioning therapy in ARDS. *Crit Care Clin* 2011; 27: 511-523.
267. Jozwiak M, Teboul J-L, Anguel N et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1428-1433
268. Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med* 2005; 33: 361-367.
269. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Lond Engl* 2003; 7: 435-444.
270. Guérin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1634-1642.
271. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1660-1665.
272. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 360-368.
273. Guérin C, Reignier J, Richard J-C et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-2168.
274. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2749-2757.
275. Gainnier M, Roch A, Forel JM et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32: 113-119.

276. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. For the ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1016.
277. Meduri GU, Golden E, Freire AX et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 945-963.
278. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. The National Heart. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-1684.
279. Tang BM, Craig JC, Eslick GD et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1594-1603.
280. Meduri GU, Bridges L, Shih MC et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42: 829-840.
281. Rezk N, Ibrahim A. Effects of methylprednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013, 62: 167-172.
282. Meduri GU, Headley S, Golden E et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized control trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
283. Marik PE, Meduri GU, Rocco PR, et al. Glucocorticoid Treatment in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin* 2011; 27: 589-607.
284. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43. 109-142.
285. Albert J, Wallen NH, Broijerssen A et al. Effects of inhaled nitric oxide compared with aspirin on platelet function in vivo in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 225-231.
286. Brett SJ, Hansell DM, Evans TW. Clinical correlates in acute lung injury: response to inhaled nitric oxide. *Chest* 1998; 114: 1397-1404.

287. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S et al. Inhaled nitric oxide does not reduced mortality in patients with ARDS regardless of severity:systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42 (2): 404-412.
288. Frerking I, Gunther A, Seeger W et al. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1699-1717.
289. Tsangaris I, Galiatsou E, Kostanti E et al. The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 851-855.
290. Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10: R41.
291. Abraham E, Baughman R, Fletcher E et al. ARDS Study Group. Liposomal prostaglandin E1 (TLCC-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, doubleblind, multicenter clinical trial. *TLC C-53.Crit Care Med* 1999; 27: 1478-1485.
292. Vincent JL, Brase R, Santman F et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1578-1583.
293. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1-6.
294. Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC et al. Development, implementation, and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis. *J Crit Care* 1999; 14: 1-6.
295. The ARDS Network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000; 283: 1995-2002.
296. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112: 164-172.

297. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190-194.
298. Mutlu GM, Dumasius V, Burhop J et al. Upregulation of alveolar epithelial active Na<sup>+</sup> transport is dependent on beta2-adrenergic receptor signaling. *Circ Res* 2004; 94: 1091-1100.
299. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281-287.
300. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-918.
301. Kallet RH, Campbell AR, Alonso JA, et al. The effects of pressure control versus volume control assisted ventilation on patient work of breathing in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2000; 45(9): 1085–1096.
302. Davis K Jr, Branson RD, Campbell RS et al. Comparison of volume control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference? *J Trauma* 1996; 41: 808-814.
303. Esteban A, Alia I, Gordo F et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000; 117: 1690-1696.
304. Armstrong BW, Jr., MacIntyre NR. Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23: 279-285.
305. Mercat A, Graïni L, Teboul JL et al. Cardiorespiratory effects of pressure-controlled ventilation with and without inverse ratio in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 104: 871-875.
306. Maung AA, Kaplan LJ. Airway Pressure Release Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin* 2011; 27: 501-509.

307. Putensen C, Zech S, Wrigge H et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 43-49.
308. Ali S., Ferguson ND. High-Frequency Oscillatory Ventilation in ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011; 27: 487-499.
309. Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome—a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25(6): 937-947.
310. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 2004;126 (2): 518-527.
311. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al. A prospective trial of high frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 9: 1360-1369.
312. David M, Weiler N, Heinrichs W, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29 (10): 1656-1665.
313. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2010; 18: 340.
314. Young D, Lamb S, Shah S et al. For the OSCAR Study Group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 386: 806-813.
315. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al. For the OSCILLATE trial investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. High frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.
316. Combes A, Brodie D, Bartlett R et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 488–496.
317. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1905-1914.

318. Davies A, Jones D et al. Extracorporeal Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-1895.
319. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659-1668.
320. Pham T, Combes A, Chevret S et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Care Med* 2013; 187: 276-285.
321. Frenckner B, Palmér P, Lindén V. Extracorporeal respiratory support and minimally invasive ventilation in severe ARDS. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 381-386.
322. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T et al. An alternative to breathing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 261-266.
323. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T et al. Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth* 1978; 50: 753-758.
324. Fan E, Gattinoni L, Combes A et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2016; 42: 712-724.
325. Cressoni M, Caironi P, Polli F et al. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 669-675.
326. Lamy M, Eberhart RC, Fallat RJ et al. Effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on pulmonary hemodynamics, gas exchange and prognosis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1975; 21: 188-198.
327. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286: 629-634.
328. Gille JP, Bagniewski AM. Ten years of use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute respiratory insufficiency (ARI). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 102-109.



329. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242: 2193-2196.
330. Peek GJ, Mugford M, Wilson A et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351-1363.
331. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1704–1713.
332. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1374–1382.
333. Extracorporeal Life Support Organization. <http://www.elsonet.org>.
334. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest* 2012; 142: 583-592.
335. Baumann WR, Jung RC, Koss M et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med* 1986; 14: 1-4.
336. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
337. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128: 525-532.
338. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med* 1996; 22 (6): 519-529.
339. Wang CY, Clafée CS, Paul DW et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2014; 40 (3): 388-396.

340. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A et al. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2000; 26: 508-517.
341. Rocco Jr TR, Reinert SE, Cioffi W et al. A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 2001; 233: 414-422.
342. Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979- 1996). *Crit Care Med* 2002; 30: 1679-1685.
343. Adamzik M, Frey U, Sixt S et al. ACE I/D but not AGT (-6)A/G polymorphism is a risk factor for mortality in ARDS. *Eur Respir J* 2007; 29 (3): 482-488.
344. Gong MN, Zhou W, Williams PL et al. Polymorphisms in the mannose binding lectin-2 gene and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 48-56.
345. Bajwa EK, Yu CL, Gong MN et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 1290-1295.
346. Zhai R, Zhou W, Gong MN et al. Inhibitor kappaB-alpha haplotype GTC is associated with susceptibility to acute respiratory distress syndrome in Caucasians. *Crit Care Med* 2007; 35: 893-898.
347. Zhai R, Gong MN, Zhou W et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 2007; 62: 718-722.
348. Hildebrand F, Stuhmann M, Van Griensven M et al. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine* 2007; 37: 192-199.
349. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1076-1081.
350. Gong MN, Thompson BT, Williams P et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 3: 1191-1198.

351. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailen M, Rivera-Fernández R et al. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med* 2000;. 26: 1624-1629.
352. Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996; 275 (1): 50-54.
353. Yeh MY, Burnham EL, Moss M, et al. Chronic alcoholism alters systemic and pulmonary glutathione redox status. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (3): 270-276.
354. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, et al. Alcohol abuse enhances pulmonary edema in acute respiratory distress syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33 (10): 1690-1696.
355. Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD et al. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung injury. *Chest* 2007; 131: 342-348.
356. O'Brien JM Jr, Phillips GS, Ali NA, et al. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 738-744.
357. Gupta D, Ramanathan RP, Aggarwal AN et al. Assessment of factors predicting outcome of acute respiratory distress syndrome in North India. *Respirology* 2001; 6: 125-130.
358. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58: 983-988.
359. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125: 191-196.
360. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR et al. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281: 2354-360.
361. Dowdy DW, Eid MP, Dennison CR, et al. Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32 (8): 1115-1124.

362. Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 690-694.
363. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Care Med* 2005; 171: 340-347.
364. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364 (14): 1293-1304.
365. McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, et al. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care* 1994; 150 (1): 354-360.
366. Herridge MS, Moss M, Hough CL et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016; 42: 725-738.
367. Wilcox ME, Patsios D, Murphy G, et al. Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. *Chest* 2013; 143 (4): 920-926.
368. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014; 371 (3): 287-288.
369. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42 (4): 849-859.
370. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med* 2013; 41(9 Suppl 1): S81-S98.
371. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(2): 183-191.
372. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. Long term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369 (14): 1306-1316.

373. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care* 2012; 185 (12): 1307-1315.
374. Strawn JR, Geraciotti TD Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25 (3): 260-271.
375. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H et al. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2015; 43 (8): 1569-1579.
376. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64 (8): 1348-1353.
377. Dowdy DW, Dinglas V, Mendez-Tellez PA et al. Intensive care unit hypoglycemia predicts depression during early recovery from acute. *Crit Care Med* 2008; 36 (10): 2726-2733.
378. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38 (7): 1513-1520.
379. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD et al. Depression, posttraumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2014; 2 (5): 369-379.
380. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38 (2): 428-437.
381. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*, 1991; 85 (Suppl B):25-31.
382. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *B.M.J* 1959; 1: 257-266.
383. Pellegrino R, Vieg G, Brusasco V et al. ATS/ERS Task force: standardization of lung function testing. Interpretative strategies for lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.

384. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292: 284-289.
385. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
386. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
387. Teasdale G, Murray G, Parker L et al. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979; 28: 13-16.
388. Ruiz de Ocaña Lacasta JM, Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL et al. Comparación de varias escalas de medición para valorar la disnea en las actividades diarias en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 25-28.
389. Ferrer M, Villasante C, Alonso J et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19(3): 405-413.
390. Ferrer M, Alonso J, Prieto L et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1160-1166.
391. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
392. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5 Pt1): 1384-1387.
393. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer H et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1999; 6 (suppl 16): 41-52.
394. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26 (2): 319-338.
395. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26 (3): 511-522.

396. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G et al. "ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing". Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.
397. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function test European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 16): 5-40.
398. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010. <http://www.goldcopd.org>.
399. Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for computed tomography of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-331.
400. Parker CM, Heyland DK, Groll D et al. Mechanism of injury influences quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1895-1900.
401. Schelling G, Stoll C, Vogelmeier et al. Pulmonary function and healthrelated quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1304-1311.
402. Lindén VB, Lidegran MK, Frisén G et al. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 489-495.
403. Neff TA, Stocker R, Frey HR et al. Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest* 2003; 123: 845-853.
404. Chiumello D, Taccone P, Berto V et al. Long-term outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome ventilated in supine or prone position. *Intensive Care Med* 2012; 38 (2): 221-229.
405. Davidson TA, Rubenfeld GD, Caldwell ES et al. The Effect of Acute Respiratory Distress Syndrome on Long-term Survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1838-1842.

406. Masclans JR, Roca O, Muñoz X et al. Quality of Life, Pulmonary Function, and Tomographic Scan Abnormalities after ARDS. *Chest* 2011; 139 (6): 134-1346.
407. Heyland D.K, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: Relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 2005; 33 (7): 1549-1556.
408. Kim SJ, Oh BJ, Lee JS et al. Recovery from lung injury in survivors of acute respiratory distress syndrome difference between pulmonary and extrapulmonary subtypes. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1960-1963.
409. Chiumello D, Coppola S, Froio S et al. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respir Care* 2016; 61 (5): 689-699.
410. Weinert CR, Gross CR, Kangas JR et al. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 1): 1120-1128.
411. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1389-1394.
412. Nöbauer-Huhmann M, Eibenberger K, Schaefer-Prokop C et al. Changes in lung parenchyma after acute respiratory distress syndrome (ARDS): assessment with high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 2011; 11(12): 2436-2443.
413. Heyland DK, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 2005; 33 (7): 1549-1556.
414. Cooper AB, Ferguson ND, Hanly PJ et al. Long-term follow-up of survivors of acute lung injury: lack of effect of a ventilation strategy to prevent barotrauma. *Crit Care Med* 1997; 27 (12): 2616-2621.
415. Deja M, Denke C, Weber-Carstens S et al. Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006; 10 (5): R147.
416. Ngai JC, Ko FW, Ng SS et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15 (3): 543-550.



417. Schelling G, Stoll C, Haller M et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26 (4): 651-659.
418. Kapfhammer HP, Rothenhausler H, Krauseneck T et al. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (1): 46-52.
419. Khandelwal N, Hough CL, Bansal A et al. Long-term survival in patients with severe acute respiratory distress syndrome and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Crit Care Med* 2014; 42 (7): 1610-1618.
420. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
421. Fernández Vargasa AM, Bujalance Zafra MJ, Leiva Fernández F et al. Correlación entre medidas de salud subjetivas y objetivas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria* 2011; 28 (9): 579-589.
422. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. Long term outcomes in survivors of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* [abstract] 2002; 165: A254.
423. Elliott CG, Rasmussen BY, Crapo RO et al. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 634-638.
424. Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, et al. Impairment after adult respiratory distress syndrome: an evaluation based on American Thoracic Society recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1158-1162.
425. Combes A, Costa MA, Trouillet JL et al. Morbidity, mortality, and quality of life outcomes of patients requiring >14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1373-1381.
426. Klein JJ, Van Haeringen JR, Sluiter HJ et al. Pulmonary function after recovery from the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1976; 69: 350-355.
427. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: 711-715.

428. Herridge MS, Batt J, Hopkins RO. The pathophysiology of long-term neuromuscular and cognitive outcomes following critical illness. *Crit Care Clin* 2008; 24 (1): 179-199.
429. Fan E, Zanni JM, Dennison CR et al. Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 2009; 20 (3): 243-253.
430. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD et al. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *J Pathol* 1979; 95: 191-214.
431. Hsu HH, Tzao C, Wu CP et al. Correlation of High-Resolution CT, symptoms, and pulmonary function in patients recovering from severe acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2004; 126: 149-158.